
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 27. årgang, nr. 3, december 2021

Læs om

[Eksponering for partikler fra processer i forbindelse med 3 D-print](#)

[Fremstilling af maling og udsættelse for titaniumdioxidpartikler](#)

[Vurdering af modeller til estimering af udsættelse for partikler](#)

[Sprayprodukter og astma i rengøringsbranchen](#)

[Vurdering af spraymidlers potentiale til at udvikle astma](#)

[Forbrug af antibiotika i mennesker og dyr](#)

Indhold

Eksponering for fine og ultrafine partikler fra processer relateret til 3D-print i metal	3
Occupational exposure and environmental release during handling pigment TiO ₂ for paint production	12
Evaluation of mass-balance models as particle exposure prediction tools in occupational environments	18
Sprayprodukter, kemiske stoffer og astma i rengøringsbranchen	22
Potentiale for astma-induktion for 28 stoffer i rengøringsprodukter på sprayform – review og evaluering ved quantitative structure activity relationship (QSAR)	30
Abstracts fra temadag om antibiotikaresistens tirsdag den 23. november 2021	47
Artikler med open access	52
Kalender 2022.....	56

Miljø og sundhed

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

Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Redaktion:

Ulla Vogel (ansv)
Katrin Vorkamp
Hilde Balling

27. årgang, nr. 3, 2021.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 2001-4146
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms2103.pdf>



Antibiotikaresistens og nanopartikler

World Antimicrobial Awareness Week fejres hvert år fra den 18.-24. november. I år under temaet Spread Awareness, Stop Resistance.

Den 23. november holdt udvalget et velbesøgt hybridmøde om antibiotikaresistens på det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA) med mange inspirerende foredrag. To af foredragene handlede om forbrug af antibiotika hos mennesker og dyr. Vi bringer et sammendrag af de to foredrag, som foredragsholderne Majda Attauabi og Birgitte Borck Høg har udarbejdet. Vi håber at bringe flere sammendrag fra mødet i et senere nummer.

Nanomaterialer anvendes i stigende grad i produkter for at forbedre deres egenskaber. Det medfører, at flere potentielt kan udsættes for nanopartikler i arbejdsmiljøet, f.eks. ved frigivelse til indeluften under produktion.

Tre artikler af Keld Alstrup og kolleger fra NFA beskæftiger sig netop med eksponering i arbejdsmiljøet. Bliver man udsat for partikler i forbindelse med anvendelse af titaniumdioxid i fremstilling af maling eller ved tømning og rengøring af printkammeret efter 3D-print i metal? Hvor præcise er modeller til at estimere udsættelse for partikler i en given arbejds-situation? Alle tre eksempler på forskning af stor betydning for sikkerheden i arbejdsmiljøet.

Til sidst en stor tak til alle, der har ydet bidrag til det blå blad i årets løb med ønsket om et lige så produktivt år i 2022.

Glædelig jul og et helsebringende nytår til jer og alle vores læsere.

Hilde Balling

Eksponering for fine og ultrafine partikler fra processer relateret til 3D-print i metal

Af Alexander C. Ø. Jensen¹, Henrik Harboe², Anders Brostrøm³, Keld A. Jensen¹ og Ana S. Fonseca¹

Introduktion

Additiv fremstilling (AF), også bedre kendt som 3D-printning, hvor objekter bliver produceret ved at printe et materiale lag på lag er steget i popularitet i løbet af det sidste årti. En af de store fordele ved AF er hurtig produktion af prototyper, som reducerer omkostninger og gentænker værdikæden i den tidlige fase af produktudviklingen (1,2). Brugen af AF i bred stil er stadig i den tidlige implementeringsfase, men der har været en vækst på 25 % om året, mens dele, der produceres, er steget med 80 % i antallet af enheder (1). Generelt er AF en kombination af 18 forskellige produktionsteknologier, der enten er baseret på flydende, fast eller pulver printmateriale (3). Her målte vi på en pulverbaseret teknik, der brugte Ti₆Al₄V pulver som printmateriale. I 3D-print med metal pulver sker der en såkaldt selektiv laser-smeltning, hvorved råstofpulverne fusionerer i lag ved at belyse materialet med en laser i det mønster, der skal til for at fremstille objektet. Pulveret bliver lagt i lag i tykkelser ned til 20–50 µm per lag, og pulveret har en median kornstørrelse på 40–150 µm (4). Laserbaseret metal 3D-print involverer brugen af stærkt lokaliseret varme til at smelte råpulveret punkt for punkt. Denne proces minder om laser-svejsning og kan frigive metaldampe ligesom

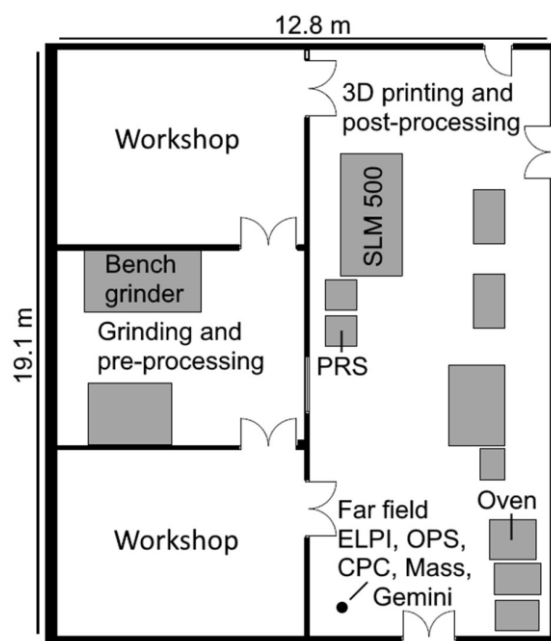
åbne svejseprocesser (5). Åben svejsning forårsager en utilsigtet frigivelse af ultrafine partikler (<100 nm) på grund af kondensation af fordampet metal og metaldråber fra processen (4). Dette fører til bl.a. dannelse af metaloxider ved tilstedeværelse af ilt (6). Metal 3D print foregår normalt som en lukket proces i en ikke-oxiderende atmosfære med N₂ eller Ar gas for at mindske dannelsen af metaloxidnanopartikler. Dog kan der stadig dannes metaloxider og metalnanopartikler.

Fra studier af svejserøg ved vi, at metaloxider og metal nanopartikler kan forårsage uønskede sundhedsmæssige virkninger ved indånding (7, 8). Nogle af de mest almindelige metaller i råmaterialepulverne, der bruges i metal 3D print, er titanium (Ti), jern (Fe), vanadium (V) og aluminium (Al). Titanium kan danne TiO₂ i nærvær af ilt. TiO₂-partikler i nanostørrelse har vist sig at forårsage genetisk skade i luftvejene *in vivo* og klassificeres derfor af EU som potentielt kræftfremkaldende (9). Jern- og jernoxidpartikler kan forårsage fibrotisk og ikke-fibrotisk skade i lungerne og potentielt føre til pneumokoniose (10). Vanadium-partikler er involveret i akutte luftvejs-sygdomme og muligt neurotoksisk (11,12). Aluminium forårsager neurotoksikologiske effekter og lungefibrose (13,14). Enhver frigivelse af respirable partikler, dvs. PM₄, metal eller metaloxidpartikler fra pulvere eller utilsigtede partikler kan således være en potentiel fare for arbejderne og give anledning til uventet eksponering og effekter på menneskers sundhed, sikkerhed, og miljø-belastning. Ofte bliver råmaterialepulveret til metal 3D print genbrugt flere gange, hvilket kan føre til ændringer i partikelstørrelsesfordelingen. (15,16).

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Lersø Parkallé 105, DK-2100 København, Danmark

² Joblife A/S, Kolding, Danmark

³ Technical University of Denmark, DTU Nanolab – National Centre for Nano Fabrication and Characterization, Kgs Lyngby, Danmark

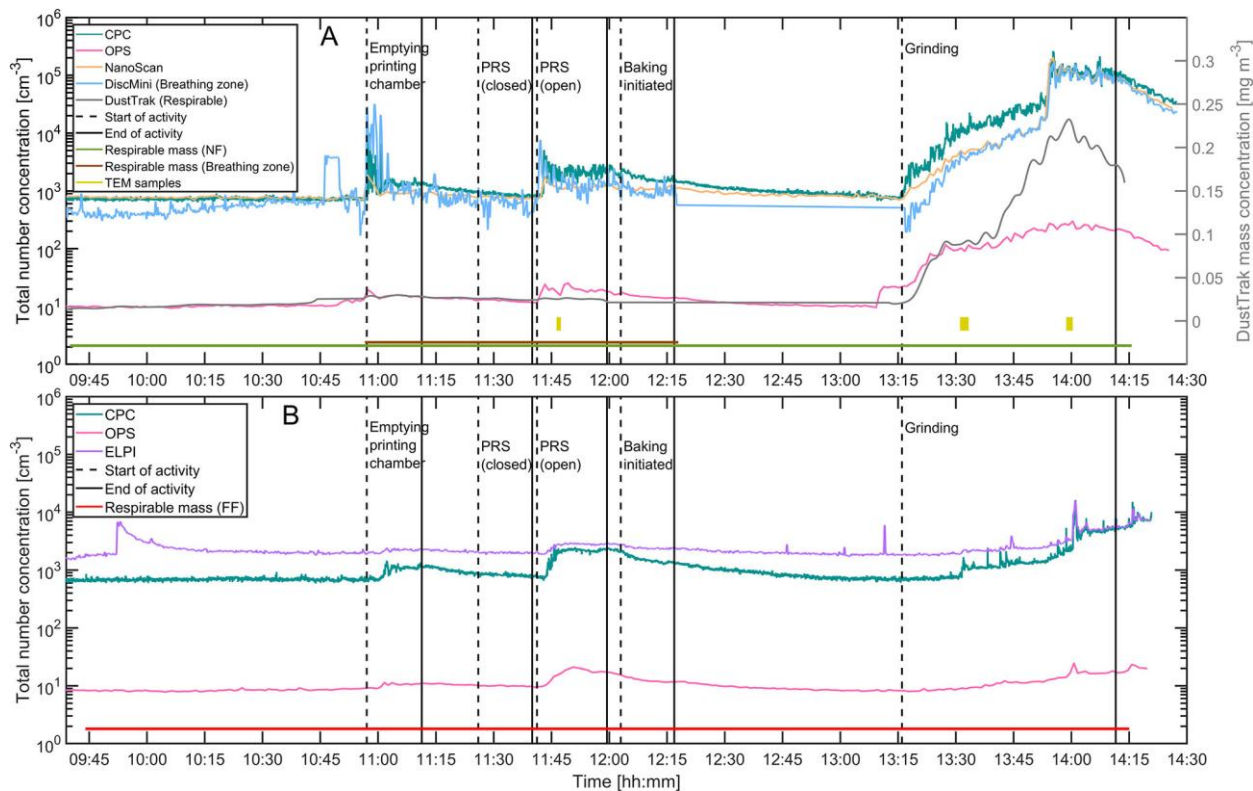


Figur 1. Overblik over arbejdsmiljøet. Placering af de anvendte maskiner under de forskellige processer samt den stationære FF måleposition er markeret. Figuren blev lavet i målestok i forhold til tegninger af anlægget (17)..

I dette studie målte vi på klargøringen, rengøringen og efterbehandlingen af et 3D-printet metalobjekt. Anlægget bestod af to rum adskilt af åbne døre, et til forbehandling og 3D-print med dimensioner på 6,5 m × 6,5 m (l × b) og et andet til udskrivning og efterbehandling af nye substrater med dimensioner 19,1m × 6,5 m (l × b) (figur 1). På arbejdspladsen blev flere arbejdsstationer brugt i rækkefølge, baseret på processen i pipeline: forberedelse, 3D-print og efterbehandling af metalobjektet. Arbejdsområdet var ventileret med et ventilations-system. Ingen andre processer fandt sted i arbejdsområdet under målingerne. Partikelopsamlingen var en blanding mellem realtidsinstrumenter kombineret med anvendelse af opsamling af prøver til gravimetrisk og morfologisk analyse. Prøver blev opsamlet nærfeltet (NF), fjernfeltet (FF) og vejtrækningszonen (BZ). Eftersom processerne fandt sted i forskellige rum fulgte NF-målepositionen aktiviteterne, så målepositionen var i en højde på 1,5 m og 125–130 cm fra aktiviteten. FF målepositionen var derimod konstant i hele målekampagnen dvs. i hjørnet af arbejdsområdet, som angivet i figur 1. Dette betød, at

afstanden fra placeringen af FF til NF varierede fra 9 til 13 m.

De procesemissioner, der blev karakteriseret, omfattede emissioner fra støvsugning af 3D-printkammeret og objektet, bagning af 3D-objektet og forberedelse af et nyt metalsubstrat til 3D-print ved at slibe overfladen af substratet. Disse processer blev udført efter at et 3D-print var færdiggjort i råstofpulveret Ti_6Al_4V . Det printede objekt i printkammeret blev fjernet fra 3D-printeren og flyttedes til en handskeboks til grovrengøring. Grovrengøringen blev udført i et lukket system med en industriel støvsuger i et system kaldet powder removal system (PRS). Efter den første grovrengøring, blev PRS kammeret åbnet og printkammeret rengjort omhyggeligt. Det udskrevne objekt blev fjernet fra printkammeret og overført til en ovn og opvarmet gradvist fra stuetemperatur til 550 °C natten over i en nitrogen- eller argonatmosfære. Endelig blev et nyt substrat fremstillet ved at slibe overfladen af et stykke rustfrit stål (316L) med en bænkslibemaskine.

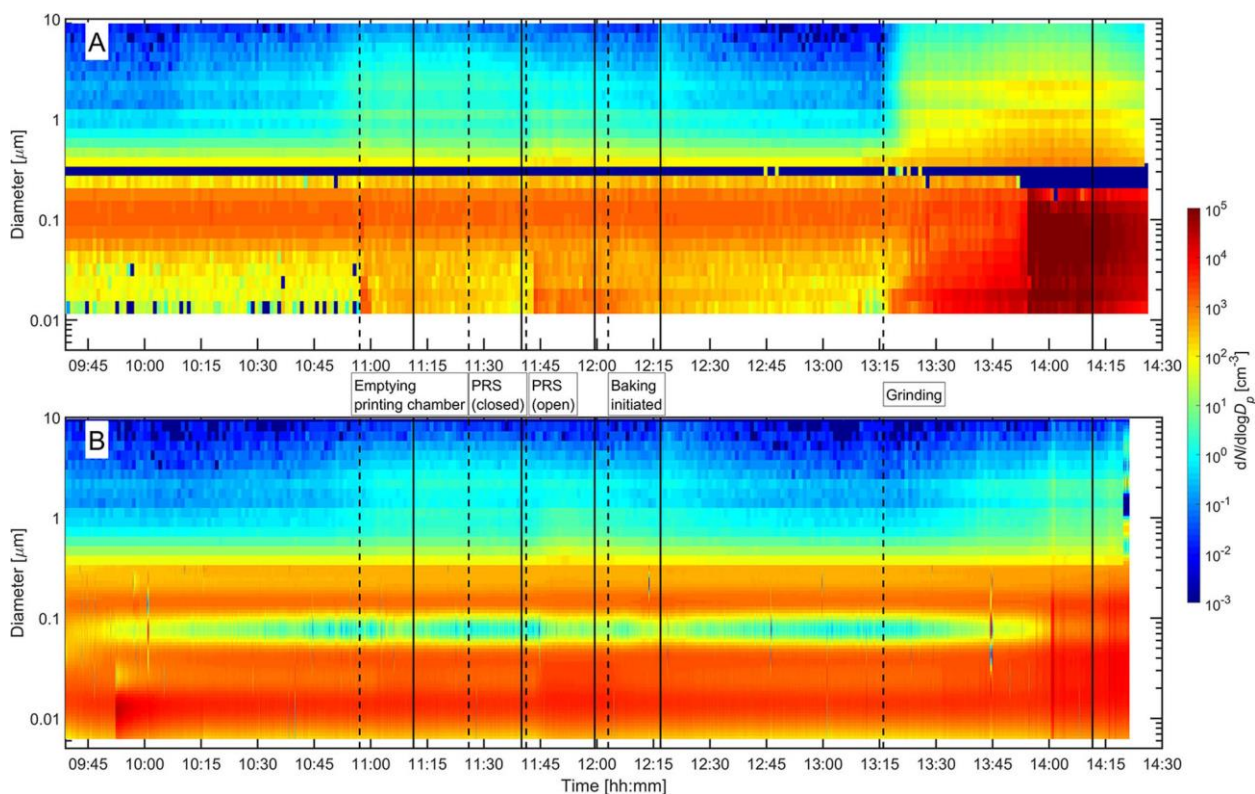


Figur 2. Totalantalkoncentrationer og respirabel masse målt i NF og BZ (A) og FF (B). Start og slut af aktiviteter er angivet med stiplede og optrukne linjer, hhv. Tidspunkter, hvor respirabel masse på filterprøver og SEM-prøver blev indsamlet, er angivet med vandrette linjer i bunden (17).

Metoder

I denne kampagne kombinerede vi tidsopløste (realtidsmålinger) og tidsintegrerede (opsamling af støv på filtre) målinger. Målinger foretaget før arbejdet blev påbegyndt blev brugt til at bestemme baggrundskoncentrationer (BG). Partikelkoncentrationerne i medarbejderens BZ blev foretaget med en DiscMini, der blev brugt til at måle det samlede partikelantal, middelpartikeldiameter og lungedeponeret overfladeareal (LDSA) af partikler i størrelsesområdet 10–700 nm med 1 s tidsopløsning. I både NF- og FF-målepositionerne brugte vi en optisk partikeltæller til at måle partikler fra 0,3 til 10 μm samt en kondensationspartikeltæller (CPC) til at måle partikelantalskoncentrationer. Desuden var der i NF en NanoScan SMPS (NanoScan) til at

måle partikler mellem 10 og 420 nm i 60 s intervaller samt en DustTrak til at måle massefraktionerne af de frigivne partikler. Respirabel masse blev opsamlet ved hjælp af filterprøvetagere. I FF målte vi partikler mellem 6 nm og 10 μm med en elektrisk lavtrykssimpaktor (ELPI). Tre forskellige prøver blev indsamlet til analyse med scannings elektronmikroskopi kombineret med kemisk karakterisering med energidispersiv røntgenspektroskopi (SEM/EDS). Den første prøve blev indsamlet under den åbne PRS-proces (kaldet PRS-O), mens de to andre blev indsamlet under slibning af substratet (kaldet Grind1 og Grind2). For at analysere alle relevante partikeltyper blev partiklerne opdelt ud fra Al-, Si-, Cl-, Ti- og i nogle tilfælde også Ca-signalerne.



Figur 3. Partikelstørrelsesfordelinger målt med NanoScan og OPS i NF (A) og ELPI og OPS i FF (B). Start og afslutning af aktiviteter er angivet med henholdsvis stiplede og optrukne linjer (17).

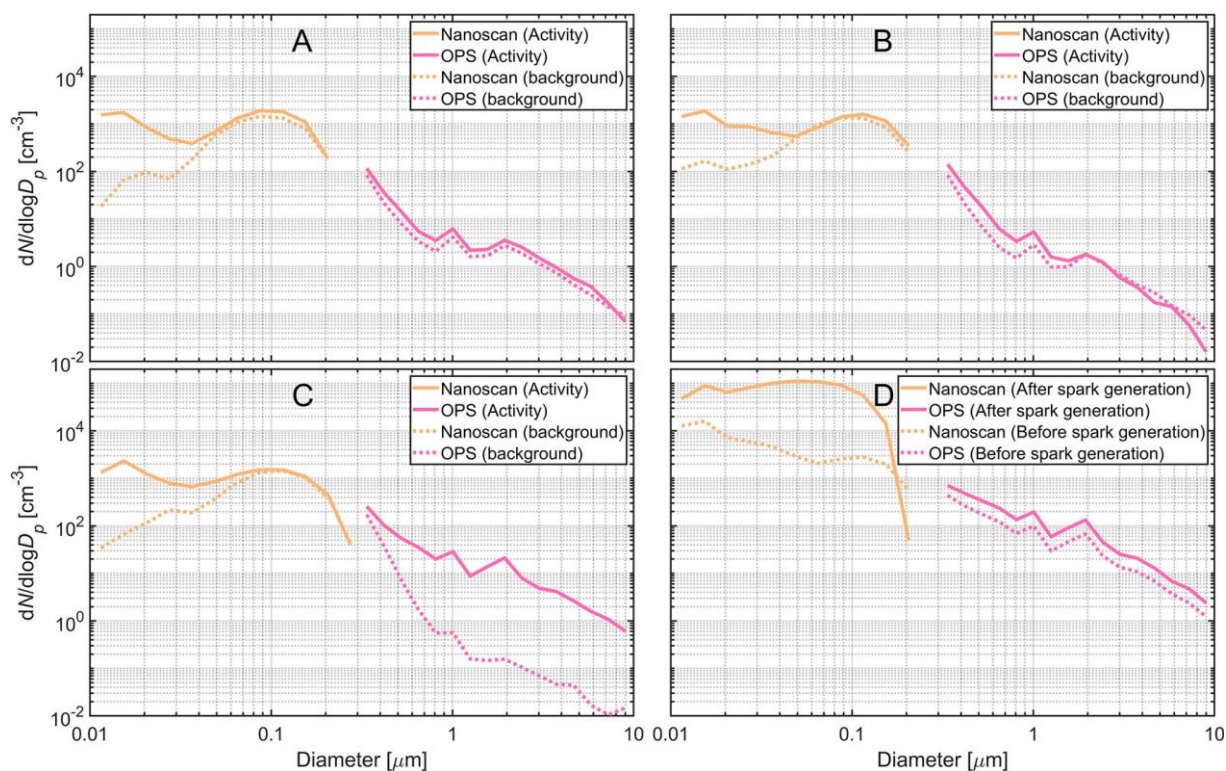
Resultater

De samlede partikelantalskoncentrationer målt i BZ, NF og FF er vist i henholdsvis figur 2A, B, og de respirable massekoncentrationer målt med DustTrak i NF er vist i figur 2A. For både NF og FF var den gennemsnitlige baggrundskoncentration $8 \cdot 10^2$ partikler/cm³ (figur 2) målt med CPC'en. Tre ud af fem målte aktiviteter, tømning af printkammer, åben PRS og slibning af nyt substrat forårsagede en stigning af partikelkoncentrationer i arbejdsmiljøet, hvorimod de resterende to processer, lukket PRS og opvarmning, ikke påvirkede partikelkoncentrationerne i det målte størrelsesinterval.

Tømning af printkammeret og fjernelse af pulveret ved hjælp af det åbne PRS-system viste en stigning i den totale partikelantalskoncentration i NF. Disse koncentrationer steg fra baggrundsniveauer til 10^4 og $5 \cdot 10^3$

partikler/cm³, for henholdsvis tømning og fjernelse af pulver, målt af CPC'en inden de igen faldt til baggrundskoncentrationen. Lignende koncentrationer blev målt med DiscMini i BZ, hvilket betyder, at hovedsageligt partikler under 300 nm frigives fra aktiviteten. Dette understøttes af partikelstørrelsesfordelinger målt med NanoScan (figur 3). Partikelstørrelsesfordelingerne viser, at primært partikler med en størrelse på omkring 15 nm bliver frigivet, når printkammeret åbnes og tømmes. Hvorimod åben PRS aktivitet frigav partikler på omkring 28 nm sammen med 15 nm partikler (figur 4B).

I FF var koncentrationerne lavere, her nåede partikelkoncentrationerne op på mellem $1,5 \cdot 10^3$ og $2,5 \cdot 10^3$ partikler/cm³. FF-koncentrationerne var lavere på grund af afstanden mellem aktiviteten og FF-placeringen, som tillod opblanding og spredning i indeklimaet.



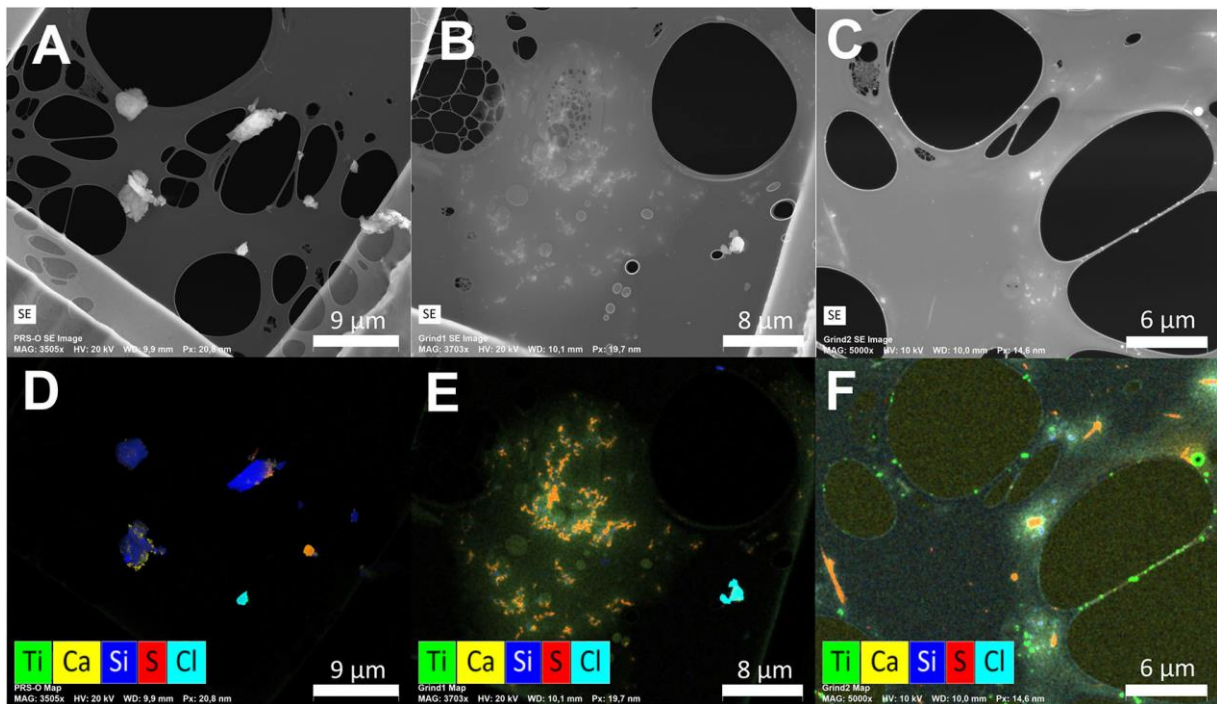
Figur 4. Partikelstørrelsesfordelinger under: (A) tømning af 3D-printkammeret, (B) åben PRS, (C) start af slibeprocessen og (D) før og efter gnistdannelsen under slibning (17).

Ved klargøring og slibning af et nyt printsubstrat steg partikelkoncentrationerne under hele processen, hvilket indikerer en høj frigivelsesrate til arbejdsmiljøet. Partiklerne var for det meste metalliske og dannet på grund af gnister genereret under slibeprocessen samt dråber bestående af vand og sæbeblandinger fra kølesystemet. Partikelkoncentrationer under slibningen steg til maksimalt $2,5 \cdot 10^5$ og $1,5 \cdot 10^4$ partikler/cm³ i henholdsvis NF og FF. Partiklerne, der blev frigivet ved starten af slibeprocessen, forårsagede en stigning i partikelkoncentrationer for partikler i størrelser på 15 nm og partikler over 500 nm. Gnister fra slibningsprocessen startende midt i slibeprocessen forårsagede yderligere dannelse af partikler i størrelsesområdet 50–80 nm (figur 4C, D).

De respirable massekoncentrationer, opsamlet på filtre i BZ, NF og FF, viste, at massekon-

centrationerne i BZ og FF var under detektionsgrænsen (DL) for filtrene (<3,9 μg). I NF var den respirable massekoncentration 50,4 μg/m³, hvilket stemte overens med den gennemsnitlige massekoncentration målt i samme periode med DustTrak på 58,4 μg/m³.

SEM/EDS analysen viste, at de to prøver taget under slibeprocessen, Grind1 og Grind2, også indeholdt store områder med tørrede dråber fra kølesystemet (figur 5B). Disse dråber er ikke inkluderet i antallet af detekterede partikler og ville have øget det samlede antal partikler i mikrometerstørrelse og potentielt reduceret antallet af partikler i nanometerstørrelse, som var indkapslet i dråberne. Eksempler af SEM billeder med et overlay af EDS-kortet for udvalgte elementer fra hver af de tre prøver er vist i figur 5. PRS-O-prøven bestod hovedsageligt af partikler fra det ydre miljø i størrelser fra øvre nm til μm området. Den



Figur 5. Repræsentative SEM-billeder (A–C) og overlays med EDS information for udvalgte elementer (D–F) fra PRS-O-prøven (A,D), Grind1-prøven (B,E) og Grind2-prøven (C,F). EDS-overlays blev genereret baseret på røntgentællinger i det energiområde, der svarer til en emission fra det givne grundstof. De individuelle elementmålinger, blev brugt til segmentering og kvantificering (17).

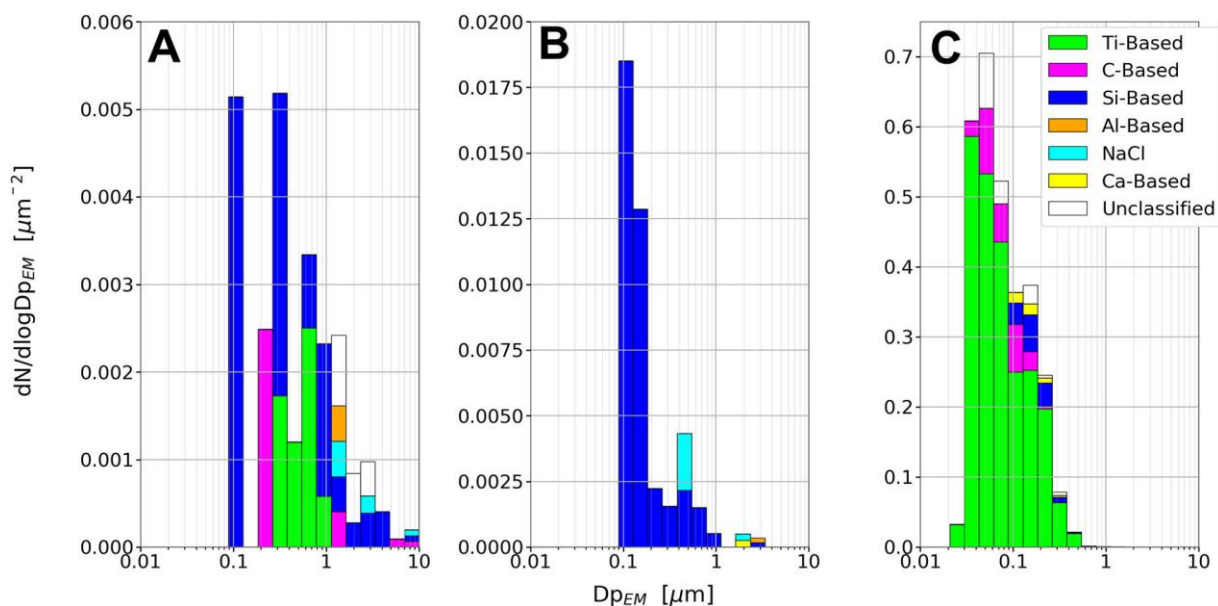
mest almindelige partikeltype var Si-baseret, i overensstemmelse med jord- og mineralpartikler fra det udendørs miljø. Forskellige saltpartikler og kombinationer blev også observeret med hovedkomponenterne: Ca, S, Cl og Na, sandsynligvis i form af NaCl, CaSO₄ og CaCO₃. Eksempler på Si-baserede, NaCl og CaSO₄ partikler er vist i figur 5A, D. Desuden er nogle Ti-baserede partikler observeret på prøven med diametre fra 0,2 til 1 μm (figur 6A).

De fleste gitterkvadrater på Grind1-prøven indeholdt områder med udtørrede rester af dråber som vist i figur 5B, E. I disse områder blev en lang række elementer påvist, herunder Ca, S, Cl og til i mindre grad Mg, K, Na og Si, hvor Si typisk var til stede som små partikler. Siden dråberester ikke blev observeret på PRS-O-prøven blev det fortolket som at disse partikler kom som del af slibeprocessen, det er

i overensstemmelse med det kølemiddel, der er brugt under slibeprocessen. De Si-baserede partikler var primært i størrelsesområdet 100–200 nm (figur 6B). I modsætning til både PRS-O og Grind1 prøverne bestod Grind2 –prøven næsten udelukkende af Ti-baserede partikler (figur 5C, F) i størrelsesområdet 20-300 nm (figur 6C), hvilket stemmer overens med de partikler, der bliver målt med NanoScan'en.

Diskussion

Da selve 3D-udskrivningsprocessen var indekluget i et kammer med effektiv ventilation, var frigivelsen fra 3D-printet ikke en væsentlig årsag til bekymring for arbejdernes potentielle eksponering og blev derfor ikke målt. Dog kan resterne af det metalpulver, der bruges til printet og partikler dannet under 3D-printprocessen hvirvles op igen under håndtering og dermed føre til eksponering af metalpartikler.



Figur 6. Klassedifferentierede partikelstørrelsesfordelinger fra PRS-O-prøven (A), Grind1-prøven (B) og Grind2-prøven (C). Bemærk, at y-aksen er skaleret forskelligt i hver delfigur (17).

Den respirable massekoncentration i BZ blev kun målt under tømning og rengøring af printkammeret og ikke under slibeprocessen, hvor den målte masse og total partikelantalskoncentrationer var højest (figur 2A). Ved anvendelse af PRS-systemet i lukket tilstand blev der stort set ikke observeret partikler, der blev frigivet fra processen. Dette resultat bekræfter, at en indkapslet proces med effektiv ventilation begrænser frigivelsen af partikler fra aktivitet til det omgivende arbejdsmiljø.

Med PRS-kammeret åbent kunne det metalliske pulver blive genophvirvlet og frigivet til arbejdsmiljøet, og derfra spredes til NF og videre til resten af arbejdsområdet. Ved at analysere størrelsesfordelingerne på forskellige tidspunkter under slibningsprocessen var det muligt at estimere partikelkilden. Slibningsprocessen kan således opdeles i tre trin. I det første trin blev kølevæsken sprøjtet på overfladen af substratet. I det andet trin kl. ca. 13:30, blev et lokaludsug tændt bag slibeskiven, modsat spraydysen til kølevæsken, hvilket viser sig som en ændring i hældningen

på koncentrationerne målt i NF og BZ (figur 2A). I det tredje trin nåede slibehjulet substratet og startede slibeprocessen.

Sammenligning af eksponeringen med de anbefalede grænseværdier viser, at den beregnede tidsvægtede gennemsnitseksposering, målt i masse koncentration, var $0,02 \text{ mg/m}^3$. Grænseværdien for inert mineralstøv er 10 mg/m^3 og på 5 mg/m^3 for henholdsvis totalt og respirabelt inert mineralstøv. Vi fandt i vores målinger, at eksponeringsniveauerne for respirable partikler lå langt under grænseværdien.

Konklusioner

Vi undersøgte frigivelse af partikler fra aktiviteter relateret til 3D-metalprint. Aktiviteterne omfattede tømning og rengøring af printkammeret, fjernelse af overskydende pulvermateriale i enten åbent eller lukket system, udglødning af metalgenstanden og slibning og forberedelse af nyt printsubstrat. To af de fem aktiviteter, dvs. den lukkede pulverfjernelse og den indledende opvarmingsproces forårsagede ikke forøgelse af

partikkelkoncentrationer i forhold til målte baggrundspartikkelkoncentrationer. Koncentrationer opstået som følge af tømning af printkammeret og under de åbne PRS - rengøringsprocesser steg til, henholdsvis, 10^4 og $5 \cdot 10^3$ partikler/cm³, mens slibeaktiviteten øgede antallet af partikler til $2,5 \cdot 10^5$ partikler/cm³ målt med CPC'en i NF. Størrelsesfordelingerne viste, at de frigivne partikler hovedsageligt var under 200 nm i diameter med en gennemsnitlig partikkelstørrelse i BZ på mellem 53 og 70 nm målt med DiscMini'en. Slibning af printssubstratet forårsagede en betydelig frigivelse af partikler med en størrelse på 50–80 nm. Partikler med diameter større end 500 nm frigivet under slibeprocessen kom fra den køleopløsning, der blev brugt under slibeprocessen. Respirable massekoncentrationer indsamlet på filtre viste 50,4 µg/m³; dette er i overensstemmelse med massekoncentrationen målt med en DustTrak der målte 58,4 µg/m³. De 8 timers tidsvægtede gennemsnitlige massekoncentrationer blev beregnet til 0,02 mg/m³, som var 0,4% af grænseværdien på 5 mg/m³ for respirabelt mineralstøv i Danmark.

Yderligere info:
Alexander C.Ø. Jensen
E-mail: alj@nfa.dk

Referencer

1. Wohlers Associates. *Wholers Report 2018: 3D Printing and Additive Manufacturing State of the Industry*. Fort Collins, Co (2018).
2. Baumers M, Brickwede S, Kuhn M, Rascol J, Thomas D. *Adding it up: The economic impact of additive manufacturing*. The Economist, 24 (2018). Available online at: https://eiuperspectives.economist.com/sites/default/files/Addingitup_WebVersion.pdf
3. Hopkinson N, Hague RJM, Dickens PM. *Rapid Manufacturing: An Industrial Revolution for the Digital Age*. West Sussex: JohnWiley & Sons, Ltd (2006).
4. Graff P, Ståhlbom B, Nordenberg E, Graichen A, Johansson P, Karlsson H. *Evaluating measuring techniques for occupational exposure during additive manufacturing of metals: a pilot study*. J Ind Ecol 2017;21:S120–9. doi: 10.1111/jieec.12498
5. Andujar P, Simon-Deckers A, Galateau-Sallé F, Fayard B, Beaune G, Clin B et al. *Role of metal oxide nanoparticles in histopathological changes observed in the lung of welders*. Part Fibre Toxicol 2014;11:1-13. doi: 10.1186/1743-8977-11-23
6. Ladewig A, SchlickG, FisserM, Schulze V, Glatzel U. *Influence of the shielding gas flow on the removal of process by-products in the selective laser melting process*. Addit Manuf 2016;10:1-9. doi: 10.1016/j.addma.2016.01.004
7. Brand P, Lenz K, Reisgen U, Kraus T. *Number size distribution of fine and ultrafine fume particles from various welding processes*. Ann Occup Hyg 2013;57:305-13. doi: 10.1093/annhyg/mes070
8. LehnertM, Pesch B, Lotz A, Pelzer J, Kendzia B, Gawrych K et al. *Exposure to inhalable, respirable, and ultrafine particles in welding fume*. Ann Occup Hyg 2012;56:557-67. doi: 10.1093/annhyg/mes025
9. EU. (EC) No 1272/2008 Consolidated Version. (2020). Available online at: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2020/217/oj (accessed August 14, 2020).
10. Byrne JD, Baugh JA. *The significance of nanoparticles in particle-induced pulmonary fibrosis*. McGill J Med 2008;11:43-50.
11. Zhang Z, Chau PYK, Lai HK, Wong CM. *A review of effects of particulate matter-associated nickel and vanadium species on cardiovascular and respiratory systems*. Int J Environ Health Res 2009;19:175-85. doi: 10.1080/09603120802460392
12. Fatola OI, Olaolorun FA, Olopade FE, Olopade JO. *Trends in vanadium neurotoxicity*. Brain Res Bull 2019;145:75-80. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.03.010
13. Kumar V, Gill KD. *Aluminiumneurotoxicity: neurobehavioural and oxidative aspects*. Arch Toxicol 2009;83:965-78. doi: 10.1007/s00204-009-0455-6

-
14. Rossbach B, Buchta M, Csanády GA, Filser JG, Hilla W, Windorfer K et al. *Biological monitoring of welders exposed to aluminium*. *Toxicol Lett* 2006;162:239-45.
doi: 10.1016/j.toxlet.2005.09.018
 15. Du Preez S, de Beer DJ, Du Plessis JL. *Titanium powders used in powder bed fusion: their relevance to respiratory health*. *South African J Ind Eng* 2018;29:94-102.
doi: 10.7166/29-4-1975
 16. Mellin P, Jönsson C, Åkermo M, Fernberg P, Nordenberg E, Brodin H et al. *Nano-sized by-products from metal 3D printing, composite manufacturing and fabric production*. *J Clean Prod* 2016;139:1224-33.
doi: 10.1016/j.jclepro.2016.08.141
 17. Jensen ACØ, Harboe H, Brostrøm A, Jensen KA and Fonseca AS. *Nanoparticle Exposure and Workplace Measurements During Processes Related to 3D Printing of a Metal Object*. *Front Public Health* 2020;8:608718.
doi: 10.3389/fpubh.2020.608718

Occupational exposure and environmental release during handling pigment TiO₂ for paint production

Af Ana Sofia Fonseca¹, Alexander Christian Østerskov Jensen¹, Carla Ribalta¹, Keld Alstrup Jensen¹

Short abstract

In this study, field-measurements were performed at an industrial manufacturer, during the production of paints aiming to quantify workers personal exposures and environmental release of particulate matter during TiO₂ pouring. Even though the pigment TiO₂ was not identified as nanomaterials by the manufacturers, its manual handling resulted in release of nanometric particles to both workplace air and outdoor environment. During the measurement period, none of the existing exposure limits in force were exceeded. The estimated release of TiO₂ to the environment (0.9 kg per year) is not expected to cause any major impact due to atmospheric dilution.

Introduction

Exposure to micro- and nanoscale particles has been linked to adverse health effects after lung exposure including cancer, respiratory, cardiovascular, and nervous system diseases (1-7). These include the titanium dioxide (TiO₂), which is a known white pigment used in thousands of products including food and since 2020 has been classified by the EU and World Health Organisation's International Agency for Research on Cancer (IARC) as a "possible carcinogen for humans". However, there is currently limited knowledge about the actual exposure levels and emissions to the environment of TiO₂ in Danish workplaces,

including released nano-sized TiO₂ when handling pigments. In this connection, there is high interest in regards to obtain good information on the occupational exposure to TiO₂ in Danish workplaces. Occupational and environmental exposure measurements are important to ensure that workplace exposures are below limit values and assure the protection of the environment and workers health (8,9). In a study carried by Fonseca *et al.* (2021) (10), a large measurement campaign was conducted at a paint manufacturer. Work tasks with potential impacts on human health and environment such as manual pouring of pigment TiO₂ was studied. Spatial and personal measurements were conducted and results were used to determine the workers' exposure, and estimate the mass flows in the facility and the airborne particle release to the outdoor environment.

Materials and Methods

Particle measurements were conducted at a Danish paint manufacturer during the production of three different paint batches. The pigment TiO₂ was manually poured from small bags (25 kg) into a mixing tank. The total mass of TiO₂ used varied between 1500 and 2600 kg per paint batch. This mixing tank had local exhaust ventilation located under the pouring point which was connected to the stack emitter. The measurement strategy adopted in this study followed the Tier 3 approach for particle exposure assessment published by the CEN EN 17058:2018 (11). It included real-time particle monitoring of particle concentrations and size distributions combined with collection of samples for gravimetric respirable (PM₄) and PM₁₀ dust (PM: Particle mass concentration for

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Lersø Parkallé 105, DK-2100 København, Danmark

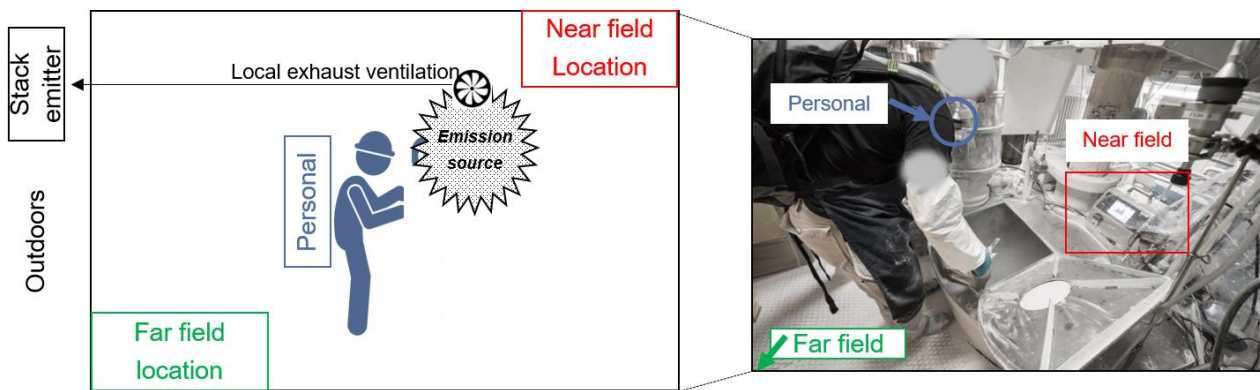


Figure 1. Workplace measurement layout displaying the positioning of measurement locations. *Modified from Fonseca et al. (2021) [10].*

Table 1. Descriptive statistics for the measured particle number concentrations (N) by using DiSCmini (size range 10–700 nm) for non-working hours and for each pouring activity during each batch production and respirable dust and PM_{10} . Mean $\pm \sigma$: arithmetic mean and corresponding standard deviation; BZ: breathing zone;

	Amount poured (kg)	Pouring rate (kg min ⁻¹)	N (cm ⁻³)						Respirable dust / PM_{10} (mg m ⁻³)			
			BZ		NF		FF		BZ	NF	FF	
			Mean	$\pm\sigma$	Mean	$\pm\sigma$	Mean	$\pm\sigma$				
Non-working hours	-	-	N/A		4.8E+03	3.0E+03	6.7E+03	3.7E+03	N/A	0.076 / N/A	0.025 / N/A	
TiO₂ pigment	Batch #1 (55 min)	2150 kg (86 SBs x 25 kg)	39.1	8.3E+03	2.6E+04	1.1E+04	2.1E+04	5.8E+03	3.4E+03	N/A	N/A / 1.450	0.076 / N/A
	Batch #2 (24 min)	1475 kg (59 SBs x 25 kg)	61.5	1.9E+04	1.9E+04	1.5E+04	1.2E+04	1.0E+04	2.3E+03	N/A	0.468/1.150	0.060 / N/A
	Batch #3 (42 min)	2625 kg (105 SBs x 25 kg)	62.5	9.6E+03	1.1E+04	9.2E+03	1.1E+04	6.7E+03	2.0E+03	N/A / 1.624	0.622/1.060	0.047 (<DL) / N/A

NF: near field; FF: far field; DL: detection limit; SB: small bags; N/A: not available data. *Modified from Fonseca et al. (2021) [10].*

dust with a 50 % cut-size at 4 and 10 μm , respectively), morphological, and chemical analysis simultaneously from emission source (near field), background location (far field), breathing zone (personal), stack emitter, and outdoor surroundings. The layout of the working environment and placement of the measurement devices and samplers are shown in Figure 1. Details about the type of instrumentation used and samples collected in each measurement location are described in Fonseca *et al.* (2021) (10).

Results and discussion

Emissions and worker exposure to TiO₂

Particle measurements performed during non-working hours and specific pouring activities of TiO₂ are summarized in Table 1. During non-working periods, the mean particle number measured at near field was $4800 \pm 3000 \text{ cm}^{-3}$. The average near field and far field respirable mass concentrations were 76 and 25 $\mu\text{g m}^{-3}$, respectively (Table 1). Overall, particle emissions and consequently worker exposure occurred during pouring of pigment TiO₂.

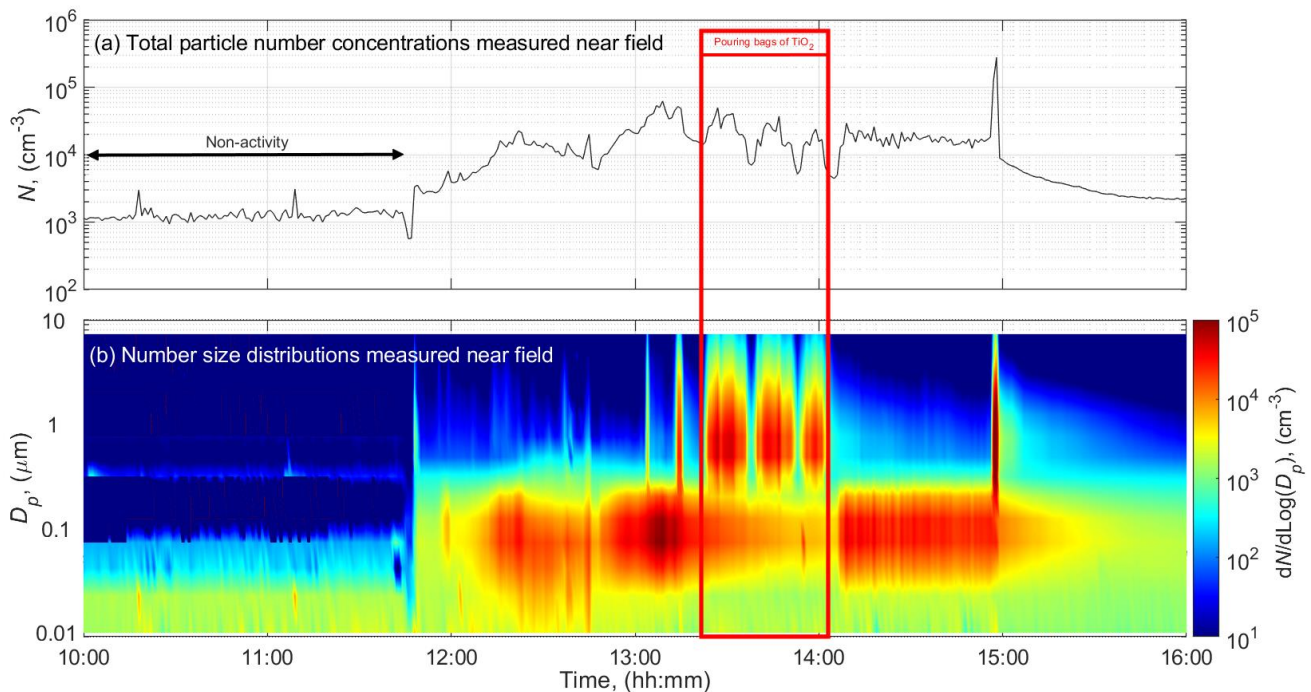


Figure 2. (a) Variation in the particle number concentrations measured at near field, (b) particle number size distributions measured by electrical low pressure impactor (ELPI) close to the source (near field) while pouring bags of TiO_2 for paint formulation. The y-axis shows the particles diameter. The x-axis shows the time of day, with the particle number concentration expressed as $dN/d\log D_p$ in each size interval. The colors scale (right side of the figure) show how large a concentration of airborne particles of a certain size are in the air at a given time. Blue is the lowest concentration and red is the highest concentration. *Modified from Fonseca et al. (2021) [10].*

Figure 2 shows an example of the near field total particle number concentrations and particle number size distributions measured while pouring 105 small bags of TiO_2 during formulation of paint. Pouring of TiO_2 during formulation of different paint batches, resulted in similar average work day concentrations with higher episodically increased dust concentrations in the near field and breathing zone as compared with the dust concentrations in the far field (Table 1 and Figure 2). Even though the particle number concentrations were similar, the highest level of respirable mass concentration was registered at near field while pouring 105 small bags of TiO_2 ($\text{PM}_{10} = 622 \mu\text{g m}^{-3}$; Table 1 and Figure 2). This suggests that dust mass concentrations were linked to the amount of material used when the pouring rate was similar (60 kg min^{-1}). The

higher the number of small bags poured, the higher is the respirable mass concentration (105 TiO_2 small bags = $622 \mu\text{g m}^{-3}$ vs. 59 TiO_2 small bags = $468 \mu\text{g m}^{-3}$).

Even though the pigment TiO_2 used in this factory was generally considered to be conventional non-nano material, exposure to ultrafine particles (diameter $\leq 100 \text{ nm}$) were detected as documented by the measured particle size distributions (Figure 2b). Electron microscopy analysis of the samples collected in the near-field during pouring events of TiO_2 corroborates these facts (Figure 3). Most of these particles were agglomerated (Figure 3a) having primary particle sizes of $100\text{--}500 \text{ nm}$ (Figure 3b), which is close to the $d_{50} = 250 \text{ nm}$ indicated by the manufacturer.

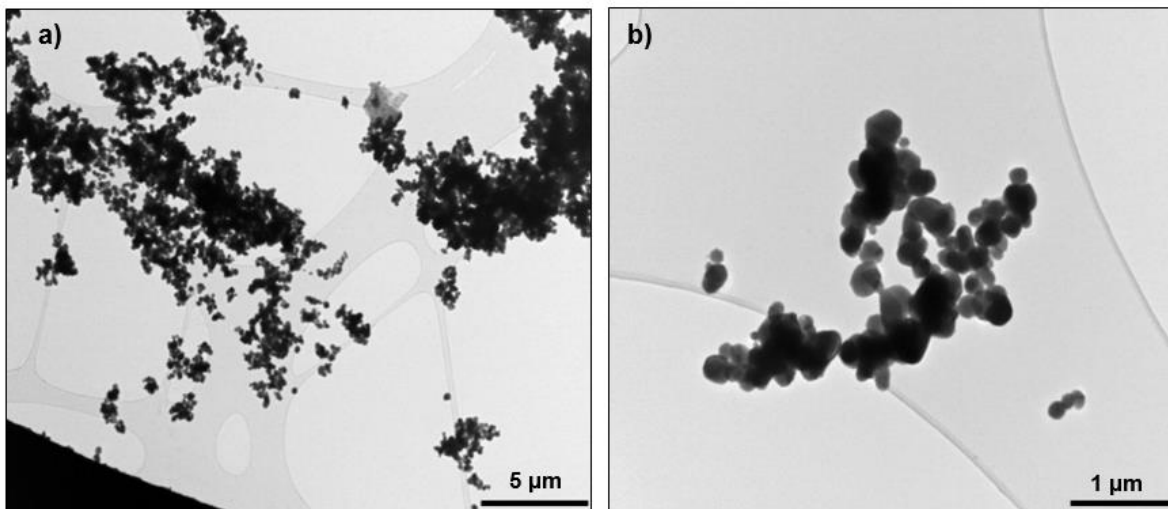


Figure 3. Example of transmission electron microscopy images of particles collected near-field during TiO₂ pouring activities. *Modified from Fonseca et al. (2021) [10].*

In terms of mass concentration, the Danish Working Environment Authority (12) has a permissible exposure limit for 8-h TWA of 10 mg m⁻³ for total suspended TiO₂. The National Institute for Occupational Safety and Health (13) has recommended an exposure limit of 2.4 mg m⁻³ for fine TiO₂ dust (respirable; EN 481:1993; ISO 7708:1995).

Even though, none of these exposure limits appears to have been exceeded during any of the work situations, additional measurements were advisable to be conducted in order to ensure that workers exposure are consistently lower than 10 percent of the limit values (DS/EN 689:2018 + AC: 2019 (14)). Since the limit value for TiO₂ is under consideration in Denmark, the measured values can be critical in relation to future exposure levels. Improved exposure reduction was expected to be possible by using stricter risk management measures such as the encapsulation of processes, more efficient local exhaust ventilation systems and improvement of work practices and procedures such as the powder feeding system and reduction of the total work duration.

Environmental Release

Results from the stack emission during TiO₂ pouring activity revealed an emitted total suspended TiO₂ mass rate of 0.5 g h⁻¹ at a concentration of 46.7 µg m⁻³. An amount of 1.7 mg TiO₂ released per kg of TiO₂ poured, and a total amount of 0.9 kg of TiO₂ released per year to outdoors (assuming annual TiO₂ consumption of 500 ton) has been estimated.

Used TiO₂ was always detected in the nanometric range by transmission electron microscope analysis in the samples collected at the stack emissions. Due to the rapid dilution processes, it is not expected that particles released to the environment generate major environmental and health impacts. No measurable impact by TiO₂ was demonstrated in outdoor samples (10).

Conclusions

In this study, a field-measurement campaign was conducted at an industrial manufacturer, during the production of paints aiming to quantify workers personal exposures and environmental release of particulate matter during TiO₂ pouring. Airborne particle number concentration (8×10^3 – 2.0×10^4 cm⁻³),

respirable mass (0.5–0.6 mg m⁻³), and PM₁₀ (1.1–1.6 mg m⁻³) were measured during pouring activities. The variations in particle concentrations at the near field and breathing zone were found to be dependent on powder pouring rate, and number of poured bags. Even though the raw pigment TiO₂ was not identified as a nanomaterial by the manufacturer, handling of it resulted in release of nanometric particles to both workplace air and outdoor environment via the stack, which was confirmed by microscope analysis. During the measurement period, none of the existing exposure limits in force were exceeded. Release of total suspended TiO₂ to the outdoor environment was 0.5 g h⁻¹ at concentrations of 46.7 µg m⁻³. The estimated release of TiO₂ to outdoors was 0.9 kg per year. Particle release to the environment is not expected to cause any major impact due to atmospheric dilution.

Funding

This work was supported by caLIBRAte Project, which was funded by the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under grant agreement No 686239.

Acknowledgments

The authors acknowledge the paint manufactory in which measurements were carried out for their technical support.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Further information
Ana Sofia Fonseca
agf@nfa.dk

References

1. Kyung SY, Jeong SH. *Adverse Health Effects of Particulate Matter*. J Korean Med Assoc 2017;60:391-98.
2. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu N (Nil), Baldé AB, Bertollini R, Bose-O'Reilly S, Boufford JI, Breyse PN, Chiles T, Mahidol C, Coll-Seck AM, Cropper ML, Fobil J, Fuster V, Greenstone M, Haines A, Hanrahan D, Hunter D, Khare M, Krupnick A, Lanphear B, Lohani B, Martin K, Mathiasen KV, McTeer MA, Murray CJL, Ndahimananjara JD, Perera F, Potočnik J, Preker AS, Ramesh J, Rockström J, Salinas C, Samson LD, Sandilya K, Sly PD, Smith KR, Steiner A, Stewart RB, Suk WA, van Schayck OCP, Yadama GN, Yumkella K, Zhong M. *The Lancet Commission on Pollution and Health*. The Lancet 2018;391:462-512.
3. Lee BJ, Kim B, Lee K. *Air Pollution Exposure and Cardiovascular Disease*. Toxicol Res 2014;30:71-75.
4. Saber AT, Jensen KA, Jacobsen NR, Birkedal R, Mikkelsen L, Møller P, Loft S, Wallin H, Vogel U. *Inflammatory and Genotoxic Effects of Nanoparticles Designed for Inclusion in Paints and Lacquers*. Nanotoxicology 2012;6: 453-71.
5. Smulders, S, Luyts K, Brabants G, Landuyt K Van, Kirschhock C, Smolders E, Golanski, L, Vanoirbeek J, Hoet PHM. *Toxicity of Nanoparticles Embedded in Paints Compared with Pristine Nanoparticles in Mice*. Toxicol Sci 2014;141:132-140.
6. Wiemann M, Vennemann A, Wohlleben W. *Lung Toxicity Analysis of Nano-Sized Kaolin and Bentonite: Missing Indications for a Common Grouping*. Nanomaterials 2020;10: 204.
7. Stone V, Miller MR, Clift MJD, Elder A, Mills NL, Møller P, Schins RPF, Vogel U, Kreyling WG, Jensen KA, Kuhlbusch TAJ, Schwarze PE, Hoet P, Pietroiusti A, de Vizcaya-Ruiz A, Baeza-Squiban A, Teixeira JP, Tran CL, Cassee FR. *Nanomaterials versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge*. Environ Health Perspect 2017;125:1-17.

-
8. ECHA. *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R. 14, Occupational Exposure Assessment*, European Chemicals Agency, Helsinki, Finland, 2016.
 9. Kuhlbusch TA, Asbach C, Fissan H, Göhler D, Stintz M. *Nanoparticle Exposure at Nanotechnology Workplaces: A Review*. Part Fibre Toxicol 2011;8:22.
 10. Fonseca AS, Viitanen A-K, Kanerva T, Säämänen A, Aguerre-Chariol O, Fable S, Dermigny A, Karoski N, Fraboulet I, Koponen IK, Delpivo C, Vilchez Villalba A, Vázquez-Campos S, Østerskov Jensen AC, Hjortkjær Nielsen S, Sahlgren N, Clausen PA, Xuan Nguyen Larsen B, Kofoed-Sørensen V, Alstrup Jensen K, Koivisto J. *Occupational Exposure and Environmental Release: The Case Study of Pouring TiO₂ and Filler Materials for Paint Production*. Intl J Environ Res Public Health 2021;18.
 11. CEN. *Workplace Exposure - Assessment of Exposure by Inhalation of Nano-Objects and Their Aggregates and Agglomerates*. EN 17058:2018. European Committee for Standardization (CEN): Brussels, Belgium. 2018.
 12. AT. BEK Nr 698 Af 28/05/2020. The Ministry of Employment. *Order on Limit Values for Substances and Materials* [Danish]. Arbejdstilsynet, j.Nr. 20205200114, Denmark. 2020. Available online: <https://at.dk/regler/bekendtgørelser/graensevaerdier-stoffer-materialer-698.#Bilag> (accessed on 26 May 2020).
 13. CDC-NIOSH. *Current Intelligence Bulletin 63: Occupational Exposure to Titanium Dioxide*. National Institute for Occupational Safety and Health: Cincinnati, OH, USA. 2011;1-140.
 14. EN 689:2018. *Workplace Exposure - Measurement of Exposure by Inhalation to Chemical Agents - Strategy for Testing Compliance with Occupational Exposure Limit Values*. Danish Standards Association, Nordhavn, Denmark. 2018.

Evaluation of mass-balance models as particle exposure prediction tools in occupational environments

Af Carla Ribalta¹, Ana Sofia Fonseca¹, Alexander Christian Østerskov Jensen¹, Keld Alstrup Jensen¹

The ability to estimate worker exposure using predictive tools is of high interest for occupational exposure assessment and risk management. Different methods with different input requirements exist. Here, one- and two-box mass balance models were used to test their prediction of respirable and inhalable mass concentrations in room air during material filling based on standard dustiness data. Predictions made with the two-box model were more accurate than the predictions made with the one-box model. However, inhalable dust concentrations were poorly predicted. Modelled concentrations were strongly depending on the type of dustiness data used as well as contextual parameters, such as variations in local exhausts ventilation. If critical input data are available, these mass-balance models can be used to predict exposure well. However, further research is needed to improve the understanding of the link between powder dustiness and release rate as well as the role of e.g., local exhaust ventilation.

Introduction

Exposure to airborne particulate matter is known to cause respiratory and cardiovascular diseases as well as to increase mortality and morbidity (1). In the occupational environment, particle concentrations are frequently high and may contain substances with high

hazard, and exposure can occur over long periods of time (2,3). To determine the appropriate risk management measures and prevent excessive exposure, the REACH regulation (ECHA, 2016) requires estimation of human exposure by all relevant routes. This implies the need to assess exposure to a very wide variety of workplace and materials. The EN 689:2018+AC:2019 standard provides indications in this sense and recommends a basic exposure characterization to decide if personal exposure measurements are needed. This can be achieved by using the adequate tools and models. The one- and two-box models, are some of the most widely used mathematical mass-balance models among experts due to their relatively good performance (4–6) as compared to their level of input data and mathematical requirements. However, often key data are missing and must be estimated based on read-across from literature or experience. To build trust in the use of quantitative exposure prediction models for exposure assessment and management, extensive testing against real-world cases are needed to understand uncertainties related to assumptions and critical parameters such as source characterization, local controls and air mixing, which are not yet fully understood. The aim of this study was to evaluate the performance of the one- and two-box models under real-world industrial scenarios. In this context, data from a previous study (7) where seven different ceramic raw materials were packed in three filling lines with different levels of energy and mitigation strategies applied was used.

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, DK-2100 København, Danmark

Table 1. Variables used for modelling. Powder dustiness index (DI, Continuous Drop, CD and Rotating Drum, RD), calculated mass handling rate (dM/dt), handling energy factor (H), emission reduction efficacy due to the effect of enclosure of the bag (LC_{bag}), volumes (total volume (V) and near field (NF) volume (V_{NF}) for the two-box model), and air changes per hour (ACH). * low and very low dustiness index; ** medium dustiness index; and *** high dustiness index according to EN 15051 standard classification for CD and RD dustiness methods, and inhalable and respirable fractions. SD: arithmetic standard deviation.

Fill- ing line	Material	Continuous Drop DI (mg kg ⁻¹)		Rotating Drum DI (mg kg ⁻¹)		dM/dt (kg min ⁻¹)	H (-)	LC _{bag} (-)	V/V _{NF} (m ³)	ACH (h ⁻¹)	Q (m ³ min ⁻¹)
		W _I ±SD	W _R ±SD	W _I ±SD	W _R ±SD						
L	Clay 1	1733*	6*	96*	13*	800	1	0.3 (70% reduction)	2100/8	21	746
	Clay 2	5170***	16*	192*	20*	600	1			12	415
	Kaolin 1	18886***	44*	353*	18*	850	1			12	415
M	Feldspar 1	10246**	59*	455*	73**	530	1	0.2 (80% reduction)		18	617
	Quartz 1	8891**	43*	480*	75**	550	1			17	602
H	Feldspar 2	9651**	77**	505*	34*	100-	0.5	0.1 (90% reduction)	420/8	29	206
	Kaolin 2	12325**	104**	721**	80**	250	0.5			32	227

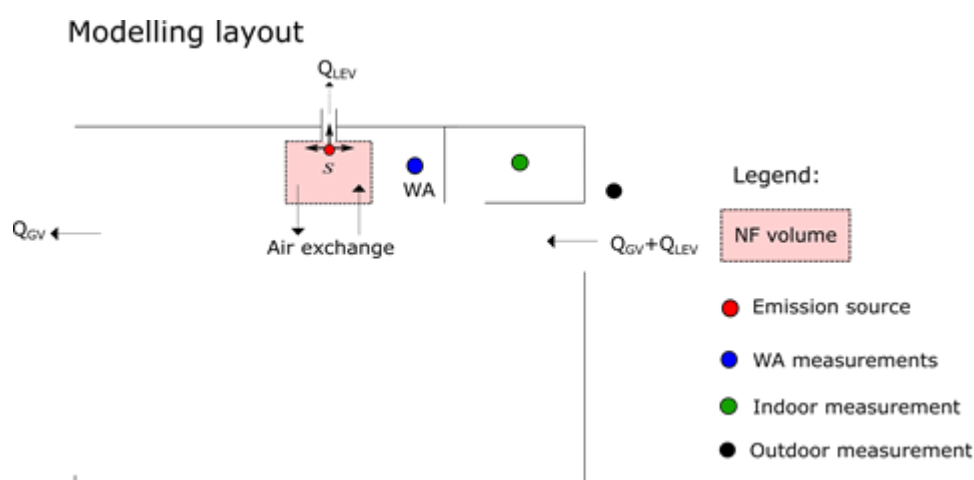


Figure 1. General modelling layout

Methods

Materials, process and sampling strategy

Filling of 7 ceramic materials (Table 1) in 3 different filling lines with different energy levels and mitigation strategies applied was monitored between the 14th and 28th of February 2018 at 2 industrial sites (Figure 1). Hereafter, filling lines L, M and H, which refer to “low”, “medium” and “high” levels of mitigation strategies implemented. All filling lines were equipped with a local exhaust ventilation (LEV) and both plants were naturally ventilated with air coming from outdoors via open doors. Total air flow including

general ventilation (Q_{GV}) and LEV (Q_{LEV}), and corresponding air changes per hour (ACH) are given in Table 1.

Particle mass concentrations (0.25 μm to 32 μm) were monitored in real time by using the Mini Laser Aerosol Spectrometer (Mini-LAS 11R, Grimm Aerosol Technik, Ainring, Germany) at the worker area (WA), indoors, and outdoors simultaneously (Figure 1). In the WA, the Mini-LAS was placed on a portable table at approximately 1.5 m height and at around 2.5 m from the emission source. All instruments were synchronized prior to the measurements and intercompared.

Air speeds inside the plant (at WA) were experimentally measured with a Weather Transmitter WXT536, WXT530 Series, Vaisala, Helsinki, Finland.

Modelling

Exposure modelling was performed by using a one-box (8) and a two-box model (9). In the two-box model, the total area of the model is divided in two, a small volume around and containing the source (known as near field (NF)), and the rest of the volume (known as far field (FF)). Details on the equations used are provided in Ribalta et al. (10). The models assume that (1) particles are fully mixed in each compartment at all times; (2) mass is created by a source inside the limits of the model (NF in the two-box model) and; (3) particle losses are only due to natural and mechanical (LEV) ventilations. The models were used to calculate the inhalable and respirable mass fractions. Particle losses by e.g. sedimentation or other aerosol dynamics were not considered.

The emission from the filling process was defined based on the dustiness index (DI) as:

$$S(t) = DI \cdot H \cdot \frac{dM(t)}{dt} \cdot LC_{bag} \cdot LC_{LEV} \quad (1)$$

where DI is the inhalable or respirable dustiness of the material expressed in mg kg^{-1} , H is the handling energy factor for the process, $dM(t)/dt$ (kg min^{-1}) is the mass flow of the material in the work activity, LC_{bag} is the local control reduction factor due to the presence of the bag and level of attachment to the feed funnel, and LC_{LEV} is the reduction due to the LEV effect.

The DI is defined as a measure of a material's tendency to generate airborne dust during mechanical or aerodynamic stimulus (11,12). Due to this, it is commonly used for source characterization and emission rates determination when dealing with powdered materials. There are several different dustiness test methods available, and each intends to

simulate different processes. Therefore, the use of different dustiness test methods will result in considerable differences in the dustiness values. In this study, the dustiness methods used were the continuous drop (CD) and the rotating drum (RD) standard methods (EN 15051) as described in Ribalta et al. (10). The RD was developed to simulate processes that involve repeated dropping, pouring, and agitation of bulk powder, granulates materials, and the like. Conversely, the CD method simulates powder pouring in a continuous feed. For modelling, it is advised to use the method, which most closely resembles the process under study (11). However, good dustiness/exposure correlations have been found during pouring of powders (7) when using both the CD and the RD dustiness methods. Thus, effects on modelling performance when using the CD and the RD, was studied. CD and RD DI values for each material are reported in Table 1. Dustiness data should not be used directly as the emission rates as the exposure scaling will potentially be different. Consequently, to use DI as source characterization the mass handled per fraction of time during the process under study ($dM(t)/dt$) and a so-called handling energy factor (H) are used to adjust the method-specific DI to the process scenario as described in equation 1. H links by definition the effective mechanical energy applied during a specific process with the energy used during the dustiness test. As different dustiness test methods give different results, the quantitative scaling of the H factor will vary for different work scenarios and dustiness methods. However, the scaling of dustiness and the use of the H factor is not yet fully characterized and work is ongoing in H2020 EU projects to improve this situation. The handling energy factor was assumed to be 1 for filling in lines L and M, where bags of 1200 kg were packed, and 0.5 for filling line H, where small bags of 25 kg were packed (Table 1).

Local controls include all those actions taken to prevent the dispersion of the aerosolized particles or to remove particles from air, e.g.,

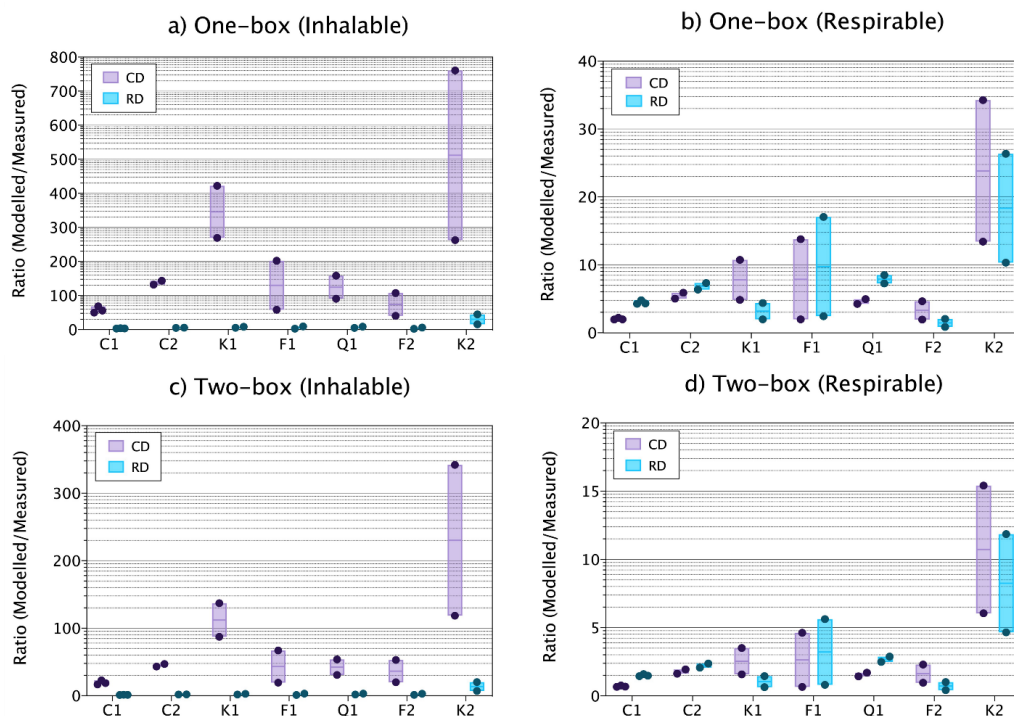


Figure 2. Boxplot over the ratios of modelled/measured concentrations for all materials when using the continuous drop (CD) and rotating drum (RD) as input parameters with the one-box model inhalable (a) and respirable (b), and two-box model inhalable (a) and respirable (b). Solid coloured line within the box indicates the median value, limits of the box indicate min a max values. Coloured dots represent the individual replicate values.

enclosures or LEV systems. These need to be included in the equations as an estimated or calculated factor of reduction, which can be relatively easily calculated but especially in real-world scenarios they can be complex to estimate. Thus, some authors (13,14) have presented an integrated risk management measure library, containing efficacy values for different local controls. These values are now publicly available online through ECEL v3.0 (<https://diamonds.tno.nl/info/87>). The use of literature reported values for indoor modelling has been conducted by some authors and seems promising (4,15). However, it needs to be further studied. In the present study, reductions due to the enclosure of the bags and LEV could not be experimentally determined and literature values, reported in ECEL were used for the different scenarios. The reduction

in particle emissions due to the effect of the bag (LC_{bag}) were chosen as 70, 80 and 90% reduction for filling line L, M and H, respectively (Table 1). For the LEV effect (LC_{LEV}), reduction efficiencies of 50, 70, 80 and 90 % were tested in order to determine the impact of the input variation on the model output.

Results and Discussion

The measured and modelled stationary WA respirable dust concentrations are reported in Table 2. Detailed results for respirable and inhalable dust concentrations are reported in Ribalta et al. (10). Model performance was evaluated according to the benchmark for the ratio modelled/ measured concentrations of 0.5 – 2 proposed by Jayjock et al. (5).

Table 2. Measured stationary concentrations at the worker area, and one- and two-box modelling results for respirable mass fractions (mg m^{-3}), and for CD and RD dustiness index. Rn: number of replicates for each material. Cells coloured according to modelled/measured concentration ratio: green (ratio 0.50-2.00), yellow (ratio 2.01-5.00), orange (ratio > 5.01) and red (ratio < 0.49).

Model	DI method	Filling line L						Filling line M				Filling line H					
		Clay 1			Clay 2			Kaolin 1		Feldspar 1		Quartz 1		Feldspar 2		Kaolin 2	
		R1	R2	R3	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	
One-box	CD	0.32	0.33	0.32	0.82	0.68	2.6	3.0	1.1	1.6	0.76	0.89	1.4	1.4	1.8	1.8	
	RD	0.69	0.71	0.70	1.0	0.86	1.1	1.2	1.4	2.0	1.3	1.5	0.60	0.59	1.4	1.4	
Two-box	CD	0.11	0.11	0.11	0.27	0.22	0.85	0.96	0.38	0.55	0.26	0.30	0.68	0.66	0.83	0.82	
	RD	0.23	0.24	0.24	0.33	0.28	0.35	0.39	0.47	0.67	0.44	0.52	0.30	0.29	0.64	0.63	
Measured	-	0.14	0.17	0.16	0.14	0.14	0.24	0.61	0.58	0.12	0.15	0.21	0.70	0.29	0.14	0.05	

Modelling results considering dustiness method, mass fraction and box-model

Modelled concentrations were seen to have a direct and consistent correlation with the DI. This can be observed for the one- and two-box modelled respirable mass concentrations, which were generally higher when using RD DI than the CD DI, except for Kaolin 1, Feldspar 2 and Kaolin 2, all of these materials showing a lower RD DI (Figure 2 and Table 2).

Our results showed that inhalable mass fractions modelled with the one- and two-box models were highly overestimated, with ratios >15 in all cases, when using the CD DI. Conversely, when using RD DI, monitored inhalable mass concentrations were predicted with ratios < 5 on 53 % and 87 % of the cases with the one- and the two-box model, respectively (Figure 2a and 2c, and Table 2; values coloured in green and yellow). On the other hand, the measured respirable dust concentrations were estimated within 0.5–2 ratio (values coloured in green) with the one- and two-box model in 27 and 67 % of the cases using the CD DI, and 13 and 47 % of the cases using the RD DI. Thus, while for respirable mass fraction differences between modelled concentrations using the RD and the CD were smaller, more accurate modelling results were obtained using the inhalable DI determined by

using the RD than the CD. This result was unexpected, as the CD approach is considered to resemble more closely the filling process (12,16). Thus, this behaviour seems to go against the immediate logic of using the DI from the method that most closely resembles the process under study.

The particular difference observed for inhalable dust may be explained by the design of the CD dustiness test. Recently, Shandilya et al. (16) concluded that one of the two most influential properties on the CD DI is the drag force generated due to the upward flow applied during the CD test. The presence of this drag force is not present in the RD and neither in a normal filling process. The effect of this drag force most likely enable extended duration of the suspension of coarser and low effective density inhalable particles and thus, the high overestimations of inhalable concentrations but not respirable. Therefore, this may be one of the possible explanations for the high overestimations of the inhalable mass concentration when using the CD as input.

For both dustiness methods, the applied H factor was 1. The ratio of respirable CD vs. RD DI for all materials is on average 1.24 (0.46 – 2.44) for the respirable fraction whereas for the inhalable fraction is 25.10 (17.09 – 53.50). Considering that, the H factor for modelling

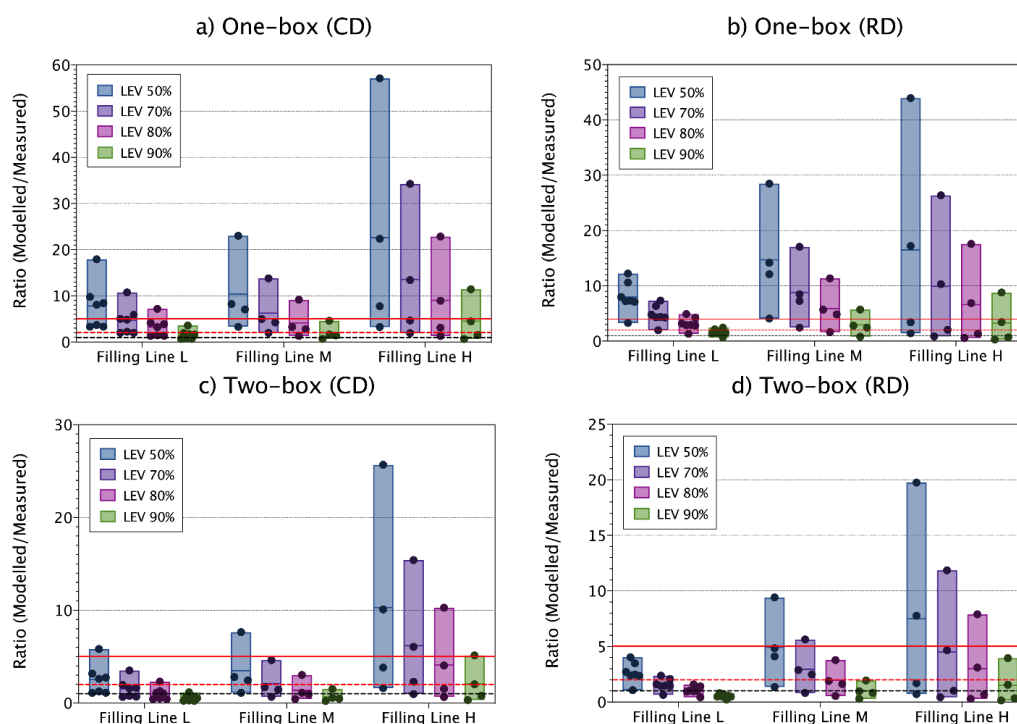


Figure 3. Vertical boxplot for ratio of one- and two-box modelled/measured respirable concentrations for filling line L, M and H when using CD DI and RD DI as input parameter for source characterisation. Ratio 1, 2 and 5 are marked as reference (black dashed line, red dashed line, and red solid line, respectively). Solid coloured line within the box indicates the median value, limits of the box indicate min a max values. Coloured dots represent the individual replicate values.

inhalable mass using the CD should have been $1/25^{\text{th}}$ (0.04) for filling lines L and M and $0.5/25^{\text{th}}$ (0.02) for filling line H. These observations show the need to continue studying how different dustiness test methods can be applied for modelling of powder handling scenarios and the importance of correct parametrization of the H factor, which is key for obtaining accurate modelling results, not only for the different dustiness methods but also fractions.

Even though the ratio 0.5 – 2 is used to assess models performance, large underestimations of exposure mass-concentrations are never desirable for risk assessment and management purposes. Here, the models highly underestimated the respirable mass fraction (ratio < 0.5) in only one occasion (Table 2; coloured in

red). However, ratios between 0.99 – 0.5 were obtained in 1 out of 15 cases when using the one-box model with RD DI and, in 3 and 4 out of 15 cases when using the two-box model with CD and RD DI, respectively. Even though this would be acceptable considering the benchmark used in this work, care should be taken when applying these models.

The use of the two-box model clearly improved model performance by means of accuracy and precision in a consistent way for all studied cases. This is in concordance with previous results from several authors where the one-box model was observed to underestimate NF concentrations while overestimating FF concentrations (6,17). However, the one-box model, even with its simplified assumptions can provide quite accurate results as shown in

the present study and others (15). A remaining challenge is the prediction of personal exposure, which is the most critical exposure that must be managed, but could not be addressed in this study due to lack of personal measurement data.

Effect of LEV reduction on modelled respirable concentrations

Using different LEV reduction percentages also had significant effects on modelled respirable concentrations, with variations on the concentrations up to 80 % depending on the LEV value used (50 – 90 % reduction) when using the one- and two-box models and independently of the DI used (CD or RD) (Figure 3). When using 50 % LEV reduction, one- and two-box model concentrations were higher than measured concentrations by a ratio of 2 or more in 67 – 100 % of the cases. Conversely, using 70-, 80- and 90%-LEV reductions models estimated concentration within a ratio of 0.5 – 2 in 13 – 67 %, 27 – 67 % and 47 – 73 % of the cases, respectively. As expected, LEV reduction value used for modelling can have a major impact on modelled concentrations. However, small variations between 10 – 20 % LEV differences should be acceptable as even though exposure concentrations are different, they lead to similar conclusions. Therefore, the use of reported LEV efficacies can be useful and provide accurate modelling results, but should be used with care.

Highlights

- Model performance was strongly impacted by the choice of the dustiness method and scaling factor applied.
- Inhalable mass was highly overestimated with the one- and two-box models when using the CD DI (ratios >15). Conversely, using the RD DI, model performance for inhalable mass concentration significantly improved.

- Comparable model performance was obtained when using RD and CD DI for respirable mass.
- In the tested cases, modelled concentrations were more accurate and precise when using the two-box model than the one-box model, with one-box generally overestimating worker area monitored concentrations. The one-box model may be useful for simple scenarios with good air mixing, but for complex scenarios including enclosures and LEV systems, the use of a two-box model may provide more accurate and precise results.
- The need to further understand how the different dustiness methods relate to specific processes and to standardize H values for different dustiness methods, process and mass fractions, was identified as a key factor for successful modelling and exposure assessment.
- Strong impacts on model outcomes were observed depending on the LEV values used.
 - Using 70- or 90%-LEV values can lead from under- to overestimation of particle mass concentration. However, differences of 10 – 20% of LEV reduction provided similar modelling outcomes.

Further information:

Carla Ribalta

e-mail: crc@nfa.dk

References

1. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu N (Nil) et al. *The Lancet Commission on pollution and health*. *Lancet* 2018;391(10119):462-512. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0.
2. Aitken RJ, Creely KS, Tran CL. *Nano-particles: An Occupational Hygiene Review*. Health & Safety Executive. Research Report 274. 2004 113 p. Available from: <http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr274.pdf>

-
3. Viitanen A-K, Uuksulainen S, Koivisto AJ, Hämeri K, Kauppinen T. *Workplace Measurements of Ultrafine Particles—A Literature Review*. *Ann Work Expo Heal* 2017 ;61(7):749-58.
doi: 10.1093/annweh/wxx049.
 4. Koivisto AJ, Kling KI, Hänninen O, Jayjock M, Löndahl J, Wierzbicka A et al. *Source specific exposure and risk assessment for indoor aerosols*. *Sci Total Environ* 2019; 668:13-24.
doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.02.398.
 5. Jayjock MA, Armstrong T, Taylor M. *The daubert standard as applied to exposure assessment modeling using the two-zone (Nf/ff) model estimation of indoor air breathing zone concentration as an example*. *J Occup Environ Hyg* 2011;8(11):D114-22.
doi: 10.1080/15459624.2011.624387.
 6. Arnold SF, Shao Y, Ramachandran G. *Evaluating well-mixed room and near-field-far-field model performance under highly controlled conditions*. *J Occup Environ Hyg* 2017;14(6):427–37.
doi: 10.1080/15459624.2017.1285492.
 7. Ribalta C, López-Lilao A, Estupiñá S, Fonseca AS, Tobías A, García-Cobos A et al. *Health risk assessment from exposure to particles during packing in working environments*. *Sci Total Environ* 2019;671:474-87.
doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.03.347.
 8. Hewett P, Ganser GH. *Models for nearly every occasion: Part I - One box models*. *J Occup Environ Hyg* 2017;14(1):49–57.
doi: 10.1080/15459624.2016.1213392.
 9. Ganser GH, Hewett P. *Models for nearly every occasion: Part II - Two box models*. *J Occup Environ Hyg* 2017;14(1):58–71.
doi: 10.1080/15459624.2016.1213393
 10. Ribalta C, López-Lilao A, Fonseca AS, Jensen ACØ, Jensen KA, Monfort E et al. *Evaluation of One- and Two-Box Models as Particle Exposure Prediction Tools at Industrial Scale*. *Toxics* 2021;9(9):201.
doi: 10.3390/TOXICS9090201.
 11. Plinke MAE, Maus R, Leith D. *Experimental examination of factors that affect dust generation by using Heubach and MRI testers*. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992;53(5):325-30.
doi: 10.1080/15298669291359726.
 12. Lidén G. *Dustiness Testing of Materials Handled at Workplaces*. *Ann Occup Hyg* 2006;50(5):437-9.
doi: 10.1093/annhyg/mel042.
 13. Fransman W, Schinkel J, Meijster T, Van Hemmen J, Tielemans E, Goede H. *Development and evaluation of an Exposure Control Efficacy Library (ECEL)*. *Ann Occup Hyg* 2008;52(7):567-75.
doi: 10.1093/annhyg/men054.
 14. Goede H, Christopher-de Vries Y, Kuijpers E, Fransman W. *A Review of Workplace Risk Management Measures for Nanomaterials to Mitigate Inhalation and Dermal Exposure*. *Ann Work Expo Heal* 2018;62(8):907-22.
doi: 10.1093/annweh/wxy032.
 15. Ribalta C, Koivisto AJ, López-Lilao A, Estupiñá S, Minguillón MC, Monfort E et al. *Testing the performance of one and two box models as tools for risk assessment of particle exposure during packing of inorganic fertilizer*. *Sci Total Environ* 2019;650:2423-36.
doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.09.379.
 16. Shandilya N, Kuijpers E, Tuinman I, Fransman W. *Powder Intrinsic Properties as Dustiness Predictor for an Efficient Exposure Assessment?* *Ann Work Expo Heal* 2019;1-17.
doi: 10.1093/annweh/wxz065.
 17. Jensen A, Dal Maso M, Koivisto A, Belut E, Meyer-Plath A, Van Tongeren M et al. *Comparison of Geometrical Layouts for a Multi-Box Aerosol Model from a Single-Chamber Dispersion Study*. *Environments* 2018;5(5):52.
doi: 10.3390/environments5050052.
-

Sprayprodukter, kemiske stoffer og astma i rengøringsbranchen

Af Marie Frederiksen^{1*}, Niels Hadrup¹, Camilla Sandal Sejbæk^{1§}, Jorid Birkelund Sørli¹, Vivi Schlünssen^{1,2}, Esben Meulengracht Flachs³, Harald Meyer³, Karen Bo Frydendall¹, Karin Sørig Hougaard¹, Peder Wolkoff¹ og Per Axel Clausen¹

Baggrund

Rengøring og professionel rengøring er en uundværlig del af vores samfund. Effektiv rengøring kræver virksomme rengøringsmidler og ofte også en hurtig og effektiv arbejdsgang. Samtidig må vi sikre, at rengøringspersonale (eller privatpersoner) kan arbejde sikkert og ikke udsættes for sundhedsskadelige påvirkninger under arbejdet.

Der findes en omfattende international litteratur om rengøringsprodukter og mulige effekter på luftvejene (1). Heri ses blandt andet, at rengøringsarbejdere oftere har astma og astmalignende symptomer sammenlignet med ansatte i de fleste andre jobgrupper. I mange af studierne er både eksponering og helbredseffekter dog selvrapporterede. Dertil kommer, at viden om konkrete virkningsmekanismer er begrænset for mange af de specifikke kemikalier, der indgår i rengøringsprodukter. Faktisk er der for mange stoffer stort set ingen viden i forhold til potentielle effekter på luftvejene. Anvendelse af rengøringsprodukter i sprayform kan medføre øget udsættelse ved indånding sammenlignet med påføring med andre metoder (mere våde), og applikation med spray kan dermed bidrage til de observerede effekter. I Danmark er der

begrænset viden om sprayprodukter til rengøring, lige fra type og anvendte mængder, til om der er øget risiko for astma blandt danske rengøringsarbejdere.

Det gjorde vi noget ved i et nyligt afsluttet forskningsprojekt. Her blev samspillet mellem sprayprodukter, deres indholdsstoffer og forekomsten af astma i rengøringsbranchen undersøgt bredt, bl.a. i form af litteraturstudier, kortlægning af markedet, toksikologisk screening, konkrete eksponeringsscenerier samt et studie i danske helbredsregistre. Formålet med projektet var at opbygge viden, der kan anvendes til at nedbringe udsættelsen for sundhedsskadelige kemikalier i rengøringsbranchen, fx i form af anbefalinger til branchen baseret på genereret viden om giftighed og eksponering, samt at afdække om der i Danmark er øget risiko for at få astma, hvis man arbejder i rengøringsbranchen. Disse forhold blev undersøgt i en række delaktiviteter (figur 1). De væsentligste fund fra hver aktivitet er beskrevet i de følgende afsnit samt i en afsluttende rapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden (2).

Litteraturgennemgang af eksponering og effekter af sprayrengøringsprodukter

Der blev lavet en omfattende gennemgang af litteraturen om effekter af kemikalier i rengørings-sprayprodukter på luftvejene, inklusiv epidemiologiske studier, humane inhalations- og dyreforsøg, feltundersøgelser og toksikologi. Det blev på basis heraf vurderet, at man i forhold til effekter i luftvejene bør være særligt opmærksom på især korrosive stoffer (syre/baser) samt kvaternære ammoniumforbindelser. Litteraturgennemgangen er beskrevet i yderligere detaljer i Clausen et al. (2020) (3).

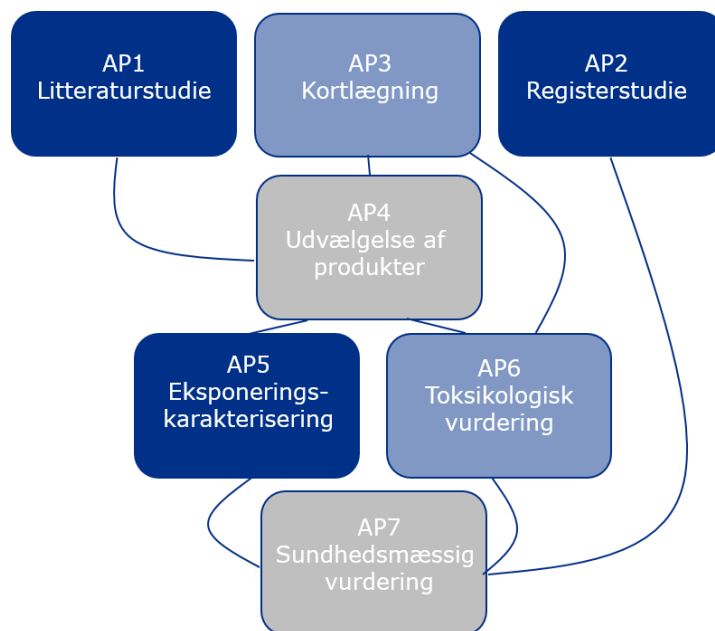
¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Lersø Parkallé 105, 2100 København Ø

² Institut for Folkesundhed - Miljø, Arbejde og Sundhed, Aarhus Universitet

³ Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital.

[§] nuværende tilknytning: Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital

* corresponding author: mef@nfa.dk



Figur 1. Opbygning og sammenhæng mellem aktiviteter i projektet ”Sprayprodukter, kemiske stoffer og astma i rengøringsbranchen”.

Kortlægning af sprayprodukter til rengøring og/eller desinfektion på det danske marked

Kortlægningen anvendte Produktregisteret til afsøgning af sprayprodukter til rengøring samt til optrævling af deres indholdsstoffer. Data herfra blev suppleret med andre åbne kilder. På basis af mere end 100 identificerede produkter viste det sig, at de hyppigst forekommende produkttyper på sprayform er glasrens, desinfektionsmidler, bad-/toiletrens samt ovn- og grillrens. Kortlægningen er beskrevet i yderligere detaljer i Clausen et al. (2020) (3).

Eksponeringsforsøg i et klimakammer

Baseret på kortlægningen blev 19 produkter udvalgt til eksponeringsscenarier i et kontrolleret klimakammer. Produkterne var 6 trykdåsesprays og 13 triggersprays (håndpumpespray) inden for en række forskellige produktkategorier. Der blev primært målt partikler (aerosoler) i en bred vifte af størrelser til evaluering af eksponeringsscenarierne. En lang

række parametre blev undersøgt inklusive størrelsesfordeling ved forskellige dosis-niveauer og dyser, massegenereringshastigheder, luftbåren fraktion, samt effekten af at spraye i en klud sammenlignet med at spraye på en hård overflade. Tidsudviklingen i kammeret blev yderligere sammenlignet med modelberegninger fra ConsExpo Web (<https://www.rivm.nl/en/consexpo/consexpoweb>).

Resultaterne viste, at trykdåse- og triggersprays leverer produktet med ca. samme hastighed, men for trykdåsesprays bliver ca. dobbelt så meget af produktet luftbåren, og halveringstiden, for at partiklerne forsvinder fra luften igen, fordobles. Dermed øges risikoen for eksponering ved trykdåsesprays i forhold til triggersprays. Forsøgene viste også, at der var stor forskel (faktor 10) på mængden af dannede partikler fra samme produkt ved brug af forskellige dyser. Mængden af dannede partikler reduceres også, hvis man sprayer tæt i en klud, som derefter kan bruges til at påføre produktet. Ved at spraye 1 cm fra kluden kan

der opnås en reduktion på 90 % i forhold til at spraye direkte på en hård overflade.

Test af produkter i en kunstig lunge

Otte af de udvalgte 19 produkter blev testet *in vitro* for effekt i lungerne i et såkaldt *Constrained Drop Surfactometer*, en model for lungerenes mindste enhed, alveolen. Deri undersøges kemikalier eller produkters effekt på lungesurfaktant, hvilket er en markør for akut lungetoksisitet. Ingen af de otte undersøgte produkter gav effekter ved den laveste dosis, mens to gav effekt ved den maksimalt testbare dosis. Denne dosis er dog så høj, at den er usandsynlig ved normal brug af produkterne. Dermed er det usandsynligt, at surfaktantfunktionen hæmmes ved almindelig brug af de testede produkter.

Detaljeret toksikologisk gennemgang af 28 udvalgte indholdsstoffer

Blandt stofferne identificeret i kortlægningen blev der udvalgt 28 stoffer ud fra prædikerede effekter (sensibilisering af luftvejene ved inhalation eller hudirritation) med computermodeller (*Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR*) samt ud fra forudgående viden om stoffernes fysiske-kemiske egenskaber og toksicitet. Vi kunne identificere et muligt potentiale for induktion af astma for fire af de 28 stoffer. Samtidig identificerede vi store videnshuller omkring indholdsstoffernes evne til at inducere astma - også for stoffer, hvor QSAR-modellerne forudsiger, at de kan have et sådant potentiale. Den toksikologiske gennemgang af de 28 indholdsstoffer er beskrevet i yderligere detaljer i Hadrup et al. (2021) (4).

Registerstudie af risikoen for at udvikle astma som følge af rengøringsarbejde

Vi benyttede den danske landsdækkende, registerbaserede arbejdsmiljøkohorte DOC*X, hvorfra vi hentede information om rengøringsarbejde fra perioden 1998 til 2015. Informationer om astma blev indhentet fra landsdækkende registre i perioden 1995 til 2016, mere præcist i Landspatientregistret

(indlæggelser, skadestue- og ambulante kontakter for astma) og i Lægemedelstatistikregistreret (indløsning af recepter for astma-medicin). For unge arbejdstagere (16-20 år) med begrænset forudgående udsættelse for potentielt astmafremmende arbejdsmiljø så vi, at der var en dosisafhængig effekt af antal år med rengøringsarbejde og udvikling af astma; jo flere års arbejde med rengøring, desto højere risiko for at få astma. I gruppen med flest år med rengøringsarbejde (seks år) så vi en relativ risiko på 2,53 [95 % CI: 1,38-4,64]. Denne effekt sås ikke generelt blandt rengøringspersonale, hvilket kunne tyde på en "healthy worker effect". Registerstudiet er beskrevet i yderligere detaljer i Sejbæk et al. (*in press*) (5).

Anbefalinger til branchen

Samlet set har vi i projektet undersøgt mange aspekter af sprayprodukter i relation til den danske rengøringsbranche. Det er samlet til en række anbefalinger til branchen:

- Undlad spray generelt, hvis muligt
- Overvej om produktet kan appliceres på andre måder, særligt trykdåsesprays er problematiske
- Hvis der anvendes spray, så spray tæt ned i en klud (1 cm afstand)
- Sprayprodukter, der indeholder stærke syrer/baser, bør undgås, og ud fra et forsigtighedsprincip bør også kvaternære ammoniumforbindelser undgås
- Substituer uønskede stoffer – men med undersøgte og ikke-skadelige stoffer

Det er vores håb, at vi med dette projekt kan skubbe yderligere til processen med at begrænse brugen af sprayprodukter, der allerede er i gang i branchen – og måske endog brede budskabet endnu længere ud. Hvis man ikke helt kan undgå sprayprodukter, kan anbefalingerne omkring indholdsstoffer og teknikker til at begrænse udsættelse anvendes.

Tak

Den eksperimentelle del blev gennemført takket være en række dygtige teknikere på NFA: Simon Pelle Jensen, Vivi Kofoed-Sørensen, Yasmin Akhtar og Bianca Xuan Nguyen Larsen. Projektet blev støttet af Arbejdsmiljøforskningsfonden (06-2017-03 / 20175100199).

Referencer

1. Dumas O. *Cleaners and airway diseases*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021;21(2):101-109. 10.1097/aci.0000000000000710
2. Frederiksen M, Hadrup N, Sejbæk CS, Sørli JB, Schlünssen V, Hougaard KS, Flachs EM, Meyer HW, Frydendall KB, Wolkoff P, Clausen PA. *Sprayprodukter, kemiske stoffer og astma i rengøringsbranchen*. Afslutningsrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden.
3. Clausen PA, Frederiksen M, Sejbæk CS, Sørli JB, Hougaard KS, Frydendall KB, Carøe TK, Flachs EM, Meyer HW, Schlünssen V, Wolkoff P. *Chemicals inhaled from spray cleaning and disinfection products and their respiratory effects. A comprehensive review*. *Int J Hyg Environ Health* 2020;229:113592. 10.1016/j.ijheh.2020.113592
4. Hadrup N, Frederiksen M, Wedebye EB, Nikolov NG, Carøe TK, Sørli JB, Frydendall KB, Liguori B, Sejbæk CS, Wolkoff P, Flachs EM, Schlünssen V, Meyer HW, Clausen PA, Hougaard KS. *Asthma-inducing potential of 28 substances in spray cleaning products-Assessed by quantitative structure activity relationship (QSAR) testing and literature review*. *J Appl Toxicol* 2021. 10.1002/jat.4215
5. Sejbæk CS, Flachs EM, Carøe TK, Meyer HW, Frederiksen M, Frydendall KB, Wolkoff P, Clausen CA, Hougaard KS, Schlünssen V. *Professional cleaning and risk of asthma – a Danish nationwide register-based study*. *Scandinavian Journal of Work, Environ Health* *In press*.

Potentiale for astma-induktion for 28 stoffer i rengøringsprodukter på sprayform – review og evaluering ved quantitative structure activity relationship (QSAR)

Af Niels Hadrup^{1,*}, Marie Frederiksen¹, Eva B. Wedebye², Nikolai G. Nikolov², Tanja K. Carøe³, Jorid B. Sørli¹, Karen B. Frydendall¹, Biase Liguori⁴, Camilla S. Sajbaek¹, Peder Wolkoff¹, Esben M. Flachs⁵, Vivi Schliinssen^{1,5}, Harald W. Meyer⁵, Per A. Clausen¹ og Karin S. Hougaard^{1,6}

Sammenfatning

Eksposering for rengøringsprodukter på sprayform udgør en potentiel risiko for udvikling af astma. Derfor har vi reviewet, om stoffer i sådanne produkter er potentielt astmaudløsende. Vi identificerede 101 sprayformulerede rengøringsprodukter. Otteogtyve indholdsstoffer blev udvalgt på baggrund af a) positiv prædiction for sensibilisering af luftvejene hos mennesker, baseret på quantitative structure activity relationship (QSAR) i Danish (Q)SAR Database; b) positiv QSAR prædiction for alvorlig hudirritation i kaniner (også baseret på QSAR); og c) viden om stoffernes fysisk-kemiske egenskaber og toksicitet. Ved at kombinere viden fra den toksikologiske litteratur med QSAR prædictioner kunne vi gruppere stofferne i fire klasser: 1) *nogen indikation for induktion af astma i mennesker*: chloramin, benzalkoniumchlorid, 2) *nogen indikation for induktion af astma i dyr*:

ethylendiamintetraeddikesyre (EDTA), citronsyre, 3) *tvetydige data*: hypochlorit, 4) *få eller manglende data*: nitrilotrieddikesyre, monoethanolamin; 2-(2-aminoethoxy)ethanol, 2-diethylaminoethanol, alkyltrimethylaminoxid, 1-aminopropan-2-ol, methylisothiazolinon, benzisothiazolinon, og chlormethylisothiazolinon; tre specifikke sulfonater og sulfaminsyre, salicylsyre og dets analoge salt natriumbenzoat, propan-1,2-diol, glycerol, propylidyntrimethanol, mælkesyre, dinatriummalat, morfolin, bronopol, og benzylalkohol.

Vi identificerede betydelige huller i viden om potentialet for induktion af astma for langt de fleste af de udvalgte stoffer. Vi konkluderer derfor, at vi må have mere viden for at kunne bidrage til en *safe-by-design* strategi, hvor stoffer der øger risikoen for astma-induktion undgås i fremtidige sprayformulerede rengøringsprodukter. Vi foreslår desuden, at QSAR prædictioner kan bruges til at prioritere stoffer til fremtidig toksikologisk testning.

Introduktion

Astma er en sygdom, som er karakteriseret ved kronisk inflammation i luftvejene med reversibel og varierende obstruktion af luftvejene. Årsager til astma involverer både genetiske faktorer og miljøfaktorer (1). Miljøfaktorerne omfatter udsættelse for allergener, men udsættelse for irritanter kan også øge risikoen for astma. Flere eksponeringer i arbejdsmiljøet udgør en potentiel risiko for induktion af arbejdsbetinget astma (2). Underliggende mekanismer for udvikling af arbejdsbetinget astma kan deles ind i a) allergisk

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, 2100 København Ø, Danmark

² DTU QSAR team, Division for Diet, Disease Prevention and Toxicology, Group for Chemical Risk Assessment and GMO, National Food Institute, Technical University of Denmark

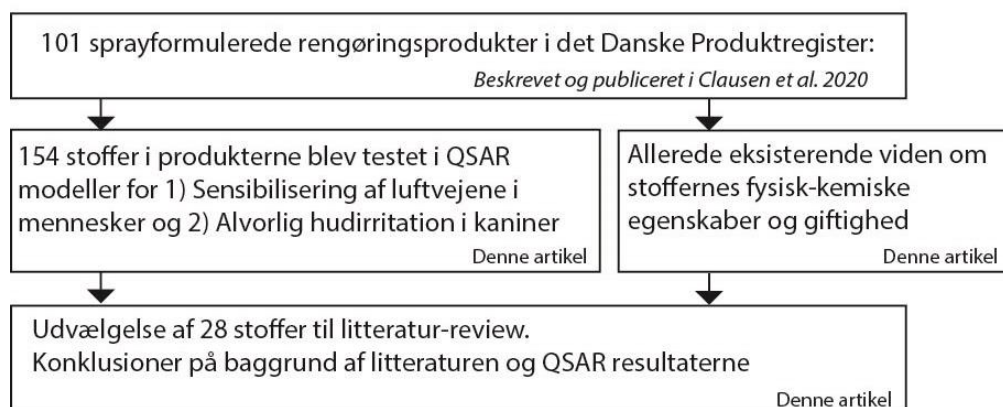
³ Department of Occupational and Environmental Medicine, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, University of Copenhagen, Denmark

⁴ Warranthub, Italy

⁵ Dept of Public Health, Aarhus University, Denmark;

⁶ Dept of Public Health, University of Copenhagen, Denmark

* Korrespondance til: nih@nfa.dk



Figur 1. Oversigt over udvælgelses- og evalueringsprocessen for de 28 udvalgte stoffer fra sprayformulerede rengøringsmidler.

astma via IgE-medieret sensibilisering, b) allergisk astma med latenstid, og som ikke involverer IgE-effekter, og c) ikke-allergisk astma pga. udsættelse for stoffer, der irriterer luftvejene (uden latenstid) (3). Irritant-induceret astma kan så igen underopdeles i 1) Akut irritantudløst astma tidligere kendt som "reactive airways dysfunction syndrome [RADS]", 2) subakut irritantudløst astma, og 3) lavdosis irritantudløst astma (4). Endelig kan arbejdsbetinget astma underopdeles i 1) arbejdsinduceret astma og 2) arbejdsforværret astma.

Professionel rengøring har vist sig at være associeret med øget risiko for astma i flere epidemiologiske studier (5). Det er derfor vigtigt at vide, hvilke stoffer i rengøringsprodukter, der kan inducere (eller forværre) astma. Dette vil nemlig gøre det muligt at substituere eller begrænse deres brug i rengøringsprodukter. Derfor reviewede vi potentielle astmastoffer i sprayformulerede rengøringsprodukter, der er udbredte på arbejdsmarkedet.

Formålet med studiet var at identificere og evaluere kemiske stoffer i rengøringsprodukter på sprayform med hensyn til deres potentiale for induktion af astma. Vi screenede stoffer i 101 sprayformulerede rengøringsprodukter (beskrevet i (5) baseret på de følgende kriterier: a) positiv prædiction for sensibilisering af luftvejene i mennesker baseret på

quantitative structure activity relationship (QSAR) i Danish (Q)SAR Database; b) positiv prædiction for alvorlig hudirritation i kaniner, ligeledes baseret på Danish (Q)SAR Database; og c) Viden om stoffernes fysisk-kemiske karakteristika, udbredelse og toksikologi. Baseret på disse kriterier udvalgte vi 28 stoffer, for hvilke vi præsenterer viden om potentiale for induktion af astma baseret på review af den videnskabelige litteratur og resultaterne fra QSAR analysen. Denne artikel er en forkortet dansk version af oversigtsartiklen (6).

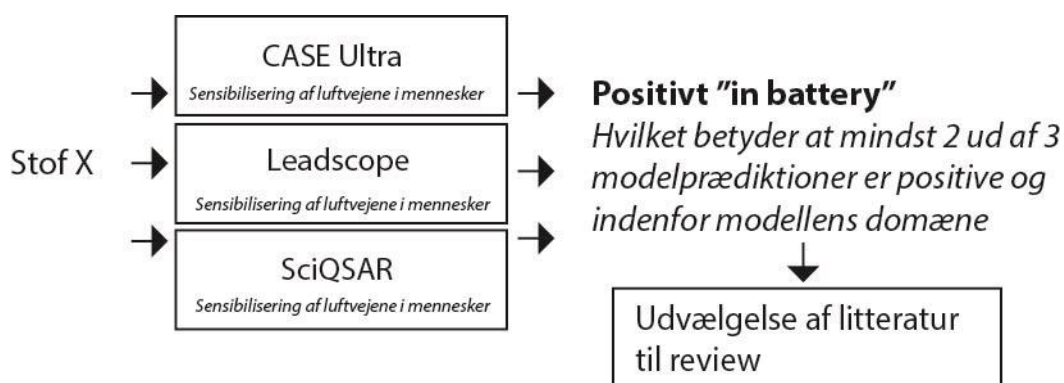
Metoder

Identificering af stoffer

Det Danske Produktregister er Arbejdstilsynets database over farlige stoffer og materialer, der bruges professionelt i Danmark. For 101 sprayformulerede rengøringsmidler identificeret i produktregisteret (beskrevet i (5)), trak vi CAS-numre ud for alle indholdsstofferne. Produktinformation i Produktregistret er konfidentiel, men vi fik tilladelse til at trække CAS-numre ud for stoffer i dette projekt og til at rapportere på et generelt niveau.

Udvælgelse af stoffer til litteraturreview

Udvælgelsen blev lavet på baggrund af QSAR-screening, og vores allerede eksisterende viden om stoffernes fysisk-kemiske egenskaber og giftighed (figur 1 illustrerer processen).



Figur 2. Illustration af "in-battery" QSAR prædiktions-metoden til prioritering af stoffer til litteratur-review. Respiratorisk sensibilisering er vist som eksempel.

QSAR screening

QSAR prædiktioner på 1) sensibilisering af luftvejene i mennesker og 2) alvorlig hudirritation i kaniner blev hentet ud af Danish (Q)SAR Database (Division of Diet, Disease Prevention and Toxicology, National Food Institute, 2021) (7). Danish (Q)SAR Database giver mulighed for at hente estimater fra mere end 200 QSAR-modeller, både frittilgængelige og kommercielle. Modellerne giver adgang til fysisk-kemiske egenskaber; økotoksicitet; absorption, distribution, metabolisme og udskillelse. Man kan i databasen søge efter QSAR prædiktioner for mere end 600.000 kemiske stoffer. Information om de data, som ligger til grund for QSAR modellerne for sensibilisering af luftvejene i mennesker samt for alvorlig hudirritation i kaniner findes i Hadrup et al. (6), og Danish QSAR Database (7).

Danish (Q)SAR Database giver prædiktioner baseret på et batteri af tre (Q)SAR-modelsystemer, som hver især bruger forskellige teknologier (CASE Ultra, Leadscope and SciQSAR) (7). Kun stoffer, som var prædikteret positive "in battery", blev prioriteret. Positiv "in battery" indebærer, at stoffet ligger inden for modellens domæne i mindst to af ud af de tre modeller. Yderligere detaljer kan findes i Hadrup et al. (6).

Respiratorisk sensibilisering indebærer et allergisk respons og kan manifestere sig som astma. Det er derfor relevant, at en QSAR model for sensibilisering af luftvejene hos mennesker kan prædiktere stoffer, der har potentiale til at udløse astma. Rationalet for brugen af alvorlig hudirritation i kaniner er, at hvis et stof irriterer huden ved at beskadige dets overflade, så kan der være en risiko for at stoffet også irriterer luftvejene. Derved er der mulighed for irritations-induceret astma. En lang række eksempler på stoffer, der både er hud- og luftvejsirriterende, er givet i den engelske version af denne artikel (6).

Litteratursøgning og evaluering af astma-induktionspotentialer

Litteratursøgning

Vi udførte litteratursøgningen i PubMed-databasen. Vi mistænkte, at der ville være begrænset viden på området, så søgningen var baseret på søgetermer, der dækkede toksikologi bredt. Detaljer om søgestrengene findes i Hadrup et al. (6).

Evalueringkriterier for indikation af potentiale for at inducere astma

I oversigtsartiklen fokuserede vi på artikler om respiratorisk sensibilisering, men vi medtog også studier, der undersøgte, om eksponering medførte ændringer i lungefunktion, irritation af luftvejene, astma og andre respiratoriske

symptomer og sygdomme. Ydermere medtog vi observationer af skader i luftvejene som indikation for irritant-induceret astma. Astma diagnosticeres ved at man ser gentagne obstruktive ændringer i lungefunktionen målt som peak flow (PEF, den maksimale luft-hastighed man kan præstere på en udånding) eller forceret ekspiratorisk volumen i det første sekund (FEV₁). Diagnostikken involverer også identifikation af betydelig variabilitet i FEV₁ og/eller PEF, vurderet fx ved lunge-provokationstest.

Resultater

Overblik over de udvalgte stoffer og deres QSAR prædiktioner

De 101 produkter indeholdt kemiske stoffer, der kunne defineres ved 206 unikke CAS-numre, hvoraf 154 kunne findes i Danish (Q)SAR Database. At ikke alle kunne genfindes skyldes, at databasen ikke indeholder stoffer som er uorganiske eller indeholder mindre end to kulatomer. Af de 154 stoffer var 18 positive og 44 negative "in battery" for respiratorisk sensibilisering. For de resterende stoffer var estimeret inkonklusivt eller uden for modellens domæne. Alvorlig hudirritation i kaniner blev fundet positiv "in battery" for 34 stoffer, mens 63 stoffer var negative "in battery".

Vores mål var at udvælge ca. 30 stoffer. Vi udvalgte 28 stoffer for yderligere review, baseret på QSAR-prædiktionerne (20 stoffer) samt vores viden om stofferenes fysisk-kemiske egenskaber og toksicitet (8 stoffer). Oversigt over de udvalgte stoffer, deres molekylstruktur, QSAR-prædiktioner og yderligere detaljer kan ses i Hadrup et al. (6). Nedenfor gennemgås den relevante litteratur for hvert af stofferne (to sulfonater er udeladt og kan findes i den engelsksprogede artikel).

Litteratur-review på astma-induktions-potentialer

Calcium chelatorer

Ethylendiamintetraeddikesyre (EDTA), citronsyre og nitrilotrieddikesyre

EDTA, citronsyre og nitrilotrieddikesyre bliver tilsat rengøringsprodukter, fordi de binder calcium og derved forbedrer egenskaberne for sæber og detergenter. EDTA er undersøgt i flere studier. Et studie så på patienter med arbejdsrelateret rinitis – alene eller i kombination med astma – der tidligere havde været eksponeret for aerosoler, der indeholdt EDTA. En nasal provokationstest med EDTA var positiv i 10 ud af 28 patienter. De fleste af de 10 positive patienter var rengøringsassistenter eller sundhedsansatte, som brugte rengøringsprodukter på sprayform (8).

EDTA har været brugt i bronkodilatorer til astmabehandling (9). For at undersøge effekten af EDTA i astmatikere indåndede 18 personer med astma 600 µg EDTA, 600 µg benzalkoniumchlorid (positiv kontrol) eller placebo (saltopløsning) i et dobbeltblindet cross-over studie. Effekten af EDTA var ikke anderledes end for saltopløsningen, mens benzalkoniumchlorid nedsatte FEV₁ (10).

Studier i hunde indikerer at EDTA-behandling kan bidrage til hyperreaktive luftveje. Hunde, som blev forbehandlet med indånding af en EDTA-aerosol, udviste nemlig øget reaktion på indånding af methacholin sammenlignet med forbehandling med en saltopløsning (11). Der er desuden observeret bronkokonstriktion i hunde efter lungeprovokation med en EDTA-aerosol (12,13).

I de samme studier sås der også bronkokonstriktion efter indånding af citronsyre. Også dette så ud til at skyldes binding af calcium (chelering) og ikke forsurende af luftvejene, idet indånding af 10 % eddikesyre ikke øgede bronkokonstriktion. Citronsyre er ydermere vist at give bronkokonstriktion (og hoste) i marsvin (14,15,16). Interessant nok benytter flere studier citronsyre som positiv kontrol for

induktion af bronkokonstriktion i studier af andre stoffer evne til at inhibere bronkokonstriktion (17,18,19).

Nitriolotrieddikesyre binder calcium ligesom EDTA, men vi fandt ingen relevante studier af dette stof. I Danish (Q)SAR database er EDTA, citronsyre og nitriolotrieddikesyre uden for domænet for respiratorisk sensibilisering i mennesker. Citronsyre er negativ inden for domænet af QSAR modellen for hudirritation, mens EDTA er inkonklusiv. Nitriolotrieddikesyre var negativ inden for domænet for hudirritation. Overordnet set er der nogen indikation fra dyrestudier på, at EDTA og citronsyre kan inducere bronkokonstriktion.

Overordnet diskussion af calcium chelators astma-induktionspotentiale

Da de tre stoffer var uden for domænet for QSAR modellen for respiratorisk sensibilisering i mennesker, kan QSAR ikke give en indikation på potentiel sensibiliserende egenskaber. EDTA er et ofte anvendt (men ikke farmakologisk aktivt) stof i bronkodilatorer til astmabehandling. Der er en strukturel lighed mellem EDTA og citronsyre, og dyrestudier giver nogen indikation på, at EDTA og citronsyre kan inducere bronkokonstriktion efter eksponering via luftvejene. Ydermere er der data, som indikerer, at de to stoffer giver bronkokonstriktion efter inhalation, formentlig ved binding af calcium. Det kunne være spændende yderligere at teste om calcium chelators som gruppe (også nitriolotrieddikesyre) inducerer bronkokonstriktion.

Chlorstoffer

Chlor

Hypochlorit (ClO^-) frigiver chlor (Cl_2). Hypochlorit bliver tilsat nogle rengøringsmidler som blege- og desinfektionsmiddel. En del studier har undersøgt chlor, og data på dette stof kan forbedre farevurderingen af stoffer, der frigiver chlor ved oxidative reaktioner.

En række epidemiologiske studier har beskrevet associationer mellem eksponering for chloreringsprodukter til desinfektion af vand i swimmingpools og øget risiko for allergisk sygdom hos svømmere, livreddere og servicearbejdere, der vedligeholder pools (20,21,22). Et Cochrane-review konkluderede dog, at svømmetræning er veltolereret blandt børn og unge med stabil astma (23). Hertil skal det dog bemærkes, at Cochrane-studiet ikke adresserede risikoen for at udvikle astma.

En 39-årig kvinde indåndede gasser (chlor) frigivet ved blanding af natriumhypochlorit og saltsyre og udviklede astma, der persisterede to år senere. Forfatterne til studiet foreslog, at kvinden havde udviklet ikke-immunologisk astma, forårsaget af irritation, og patologiske undersøgelser understøttede dette (24).

Der findes flere studier lavet med forsøgsdyr. Et studie i mus undersøgte effekten af chlor på respiratoriske parametre, under udsættelse for stigende koncentrationer af metakolin. Mus, som inhalerede 80 ppm chlor, udviste en markant forøget modstand i luftvejene (25). Tuck et al. eksponerede mus for 800 ppm chlor i 5 minutter. De observerede programmeret celledød i epitelceller i luftvejene og moderat forøgelse i modstanden i luftvejene, som reaktion på metakolin (26). I to studier blev mus eksponeret for 100 ppm chlorgas i 5 minutter. Fireogtyve timer efter udviste deres luftveje øget reaktion på metakolin (27,28).

Hypochlorit

Hypochlorit (ClO^-) bruges ofte til rengøring af overflader og desinfektion (29). Hypochlorit omdannes til chlorgas (Cl_2), som er den aktive substans (20). Resultater fra et epidemiologisk studie om astmakontrol hos amerikanske sygeplejersker indikerer, at øget risiko for dårlig astmakontrol er associeret med eksponering for bl.a. hypochloritbaseret blegemiddel (30). I et casestudie blev natriumhypochlorit utilsigtet blandet med en desinficerende væske med lav pH, og der blev frigivet chlorgas. Ud af 545 potentielt eksponerede arbejdere udviklede tre *acute onset irritant-induced* astma (31).

I mus var FEV₁ og modstand i luftvejene ikke forskellig mellem kontrolmus og mus, der havde fået intranasal instillation af 40 µL 0,003 % chlor doseret som hypochlorit efter udsættelse for metakolin. Koncentrationen af chlor var ti gange højere end den koncentration man måler i swimmingpool vand. Intranasal administration af hypochlorit inducerede en irritationsreaktion i luftvejene efter præprovokation af luftvejsepitetet med intraperitoneal injektion af naftalen; 24 timer senere observeredes hyperreaktivitet i luftvejene (32). Når mus blev sensibiliseret med ovalbumin, og der derefter blev lavet en lungeprovokation med samme protein i kombination med en aerosol med 5 % hypochlorit, var der ligeledes øget inflammation og hyperreaktivitet i luftvejene (33).

Hypochlorit er uorganisk og derfor ikke med i Danish (Q)SAR Database. Overordnet set er de oven for beskrevne data for inkonsistente til at konkludere, at indånding af hypochlorit er en risikofaktor for induktion af arbejdsbetinget astma.

Chloramin

Desinfektionsmidlet chloramin er tidligere blevet foreslået at være associeret med udvikling af arbejdsbetinget astma (2). Ud af 80 engelske patienter med arbejdsbetinget astma, forårsaget af rengøringsprodukter, blev chloramin estimeret at have forårsaget 31 % af tilfældene (34). Efter at have brugt chloramin-T (det organiske stof med formlen CH₃C₆H₄SO₂NCINa) oplevede syv bryggeriarbejdere astmatiske symptomer. Hudprøvetest med chloramin var positive (35). I en anden sag blev fem personer eksponeret for chloramin-T, friget ved opløsning af et rengøringspulver. Fire patienter oplevede kort tid (minutter) efter nasal irritation og hvæsende vejrtrækning. Hos den femte opstod hvæsende vejrtrækning flere timer efter. Tre af patienterne fik lavet lungeprovokation med stoffet. En viste ”early onset bronchial obstruction” (FEV₁ faldt til 65 %), men der sås ingen reaktion hos de to andre. Fire fik lavet en hudprøvetest, og alle havde ”an immediate type

of wheal and flare reaction followed by a late-type infiltrative reaction” (36). Kramps et al. beskriver et antal patienter, som udviklede astmatiske symptomer efter udsættelse for chloramin-T (37). En mandlig sygeplejerske havde i mere end 14 år arbejdet i en afdeling, hvor han blev udsat for Chloramin-T og glutaraldehyde ved desinfektion af operationsinstrumenter. Han oplevede en astmatisk reaktion. Han viste sig senere at være positiv for Chloramin-T i en hudprøvetest, og efter lungeprovokation med stoffet havde han nedsat FEV₁, mens der ikke sås effekt efter inhalation af glutaraldehyde (38).

Chloramin er uorganisk og derfor ikke i Danish (Q)SAR database. Overordnet vurderer vi, at der er nogen indikation for, at chloramin har potentiale for induktion af astma.

Benzalkoniumchlorid og andre kvaternære ammonium-forbindelser

Kvaternære ammoniumforbindelser er en betegnelse for en gruppe af kationiske tensider med alkylkædelængder fra typisk 8-18 kulstofatomer og benzalkoniumchlorider er en undergruppe af kvaternære ammonium forbindelser (39). Benzalkoniumchlorid bruges i rengøringsmidler som tensid og desinfektions- og konserveringsmiddel. Vi bemærker, at benzalkoniumchlorid er blevet brugt som konserveringsmiddel i bronkodilatorvæsker (9).

Ud af 80 engelske patienter med arbejdsbetinget astma pga. udsættelse for rengøringsmidler bidrog benzalkoniumchlorid med 11 % af tilfældene (34). Et studie undersøgte benzalkoniumchlorid pga. dets rolle som konserveringsmiddel i astmamedicin. Otteogtyve personer med stabil astma inhalerede 0,04 til 5 µmol benzalkoniumchlorid. Syv personer udviste mindst 20 % fald i FEV₁ efter dosering med 0,4 til 5 µmol benzalkoniumchlorid (40). I et andet studie med samme formål inhalerede 30 personer med astma og 10 non-astmatikere benzalkoniumchlorid. Doseringen blev gentaget indtil FEV₁ var nedsat med mindst 15 % (op til tre doser af hver 600 µg). Effekten var mest udtalt i astmatikere (41). Ni astmatiske

personer blev testet for effekt af forskellige lægemidler på bronkokonstriktion induceret af benzalkoniumchlorid. Benzalkoniumchlorid fremprovokerede bronkokonstriktion via en kombination af mastcelleaktivering og stimulering af perifere og centrale nerver (42). Et andet studie fra samme forskningsgruppe målte FEV₁ i 12 astmatikere, som blev udsat for benzalkoniumchlorid sammen med forskellige lægemidler. Forfatterne konkluderede, at den initiale bronkokonstriktion af benzalkoniumchlorid var delvist forårsaget af histaminfrigivelse (43). Ti kvinder og 12 mænd med astma blev testet for deres reaktion på en nebuliseringsvæske, der indeholdt en opløsning af benzalkoniumchlorid. Det blev målt, om FEV₁ faldt mere end 20 %. De, som udviste en sådan reaktion, inhalerede derefter 4 mL af en benzalkoniumchloridaerosol ved stigende koncentrationer. Dosis blev forøget til der sås bronkokonstriktion. Den kumulerede koncentration af benzalkoniumchlorid, som gav 20 % fald FEV₁, var 0.3 g/l (44).

Flere casestudier er publiceret. Tre kvindelige sygeplejersker udviklede astma efter udsættelse for en desinficerende opløsning med benzalkoniumchlorid. I en lungeprovokationstest med benzalkoniumchlorid udviste sygeplejerskerne nedsat FEV₁ på hhv. 25, 30 og 40 % (45). En 44-årig mandlig apoteker udviklede astma, og en bronkial provokationstest viste, at lauryl-dimethyl-benzyl-ammonium-chlorid, en benzalkoniumchlorid, var den udløsende årsag (46). En 22-årig kvinde udviste arbejdsbetinget astma, som man mistænkte for at være udløst af udsættelse for benzalkoniumchlorid. Hun udviste positivt respons efter lungeprovokation med en flydende toilettrens, som indeholdt benzalkoniumchlorid. De astmatiske symptomer forsvandt, da hun holdt op med at bruge produktet (47). En 17-årig kvinde inhalerede et middel mod astma (Albuterol), som indeholdt benzalkoniumchlorid over 3,5 dage (kumuleret dosis: 32 mg). Vedvarende bronkospasmer blev observeret. Hendes respiratoriske status blev dramatisk forbedret, da hun skiftede til en benzalkoniumchlorid-fri nebuliseringsvæske (48). I en anden case blev benzalkonium-

chlorid mistænkt for at inducere livstruende toksicitet i en 16 måneder gammel pige, der fik et middel til bronkodilation indeholdende benzalkoniumchlorid. Pigen reagerede ikke på en væske, som var fri for benzalkoniumchlorid (49).

Konklusion på benzalkoniumchlorid

Benzalkoniumchlorider er uden for domæne i QSAR modellen for respiratorisk sensibilisering i mennesker; men positive i domæne i QSAR modellen for hudirritation, hvilket indikerer et potentiale for irritation også af luftvejene. Ydermere er der nogen indikation fra studier på mennesker, at disse stoffer har potentiale for induktion af astma.

Overordnet vurdering af stoffer med chlor

Der er nogen indikation fra litteraturen på, at chloramin og benzalkoniumchlorid har potentiale for induktion af astma, mens data for hypochlorit er tvetydige. Chloramin og hypochlorit er ikke med i Danish (Q)SAR Database, idet begge er uorganiske stoffer.

Aminer

Aminer bruges generelt i rengøringsprodukter, som surfaktanter og baser og/eller som antibakterielle midler.

Monoethanolamin

Monoethanolamin bruges som surfaktant i rengøringsmidler. Der er kun få data på monoethanolamin og astma. Et studie undersøgte mekanismen bag bronkokonstriktion induceret af monoethanolamin. Marsvin inhalerede 3,3% monoethanolamin, og der blev observeret bronkokonstriktion, målt som ændring i det tryk, der er nødvendigt for at åbne luftvejene i bedøvede dyr. Dosis er dog meget høj og reflekterer snarere stofkoncentrationer, man kan risikere at indånde ved en kemisk ulykke, end koncentrationer i luften under rengøring (50).

I QSAR var monoethanolamin positiv for sensibilisering af luftvejene i mennesker. Monoethanolamin er også rapporteret at være

positiv i det eksperimentelle datasæt, der ligger til grund for QSAR-modellen. Vi kunne dog ikke finde det originale studie. Vi konkluderer, at der er brug for flere data, før der kan konkluderes på dette stofs potentiale for induktion af astma.

2-(2-aminoethoxy)ethanol

Der er, så vidt vi ved, ingen relevant litteratur på dette stofs potentiale for induktion af astma. I QSAR er dette stof positivt for sensibilisering af luftvejene i mennesker.

2-diethylaminoethanol

En enkelt case er beskrevet i mennesker. Efter et læk i et varmesystem blev 2.500 mennesker potentielt udsat for 2-diethylaminoethanol. De fleste oplevede irriterende symptomer fra luftvejene, og de følgende 3 måneder blev 14 individer diagnosticeret med astma. Diagnosen blev bekræftet i syv personer ud fra "National Institute for Occupational Safety and Health surveillance case definition of occupational asthma" (51). I dyreforsøg inhalerede rotter diethylethanolamin i en koncentration fra 10 til 301 ppm, 6 timer/dag i 9 dage. Nasal irritation sås ved 56 og 301 ppm, og mortaliteten var øget ved 301 ppm (hanner, 90 %; hunner, 50 %). I et efterfølgende 14-ugers studie inhalerede rotter 11, 25, eller 76 ppm, 6 timer/dag, 5 dage/uge. Milde til moderate tegn på luftvejsirritation i form af lyde eller ralle sås i et dosisafhængigt mønster. Symptomerne var reversible inden for en time ved de to laveste dosise niveauer og dagen efter ved højeste niveau. Nogle eksponeringsrelaterede læsioner sås i de øvre luftveje ved de to højeste dosise niveauer og inkluderede bl.a. hyperplasi og infiltration af inflammatoriske celler (52).

I QSAR var 2-diethylaminoethanol inkonklusiv for sensibilisering af luftvejene i mennesker men var positiv for hudirritation. Litteraturen er sparsom, så der er brug for mere viden, før der konkluderes på dette stofs potentiale for induktion af astma.

Alkyldimethylaminoxid

Vi fandt ingen relevante studier på toksiciteten af dette stof, der var inkonklusivt i QSAR-modellen for sensibilisering af luftvejene men positivt for hudirritation. Der er ikke viden om potentialet for induktion af astma fra dyr eller mennesker, men QSAR-prædiktionen indikerer et muligt potentiale for irritation i luftvejene.

1-Aminopropan-2-ol

Der mangler studier på dette stof i litteraturen, der var positivt i QSAR modellen for sensibilisering af luftvejene i mennesker. Der er ikke viden om potentialet for astma-induktionspotentiale fra dyr eller mennesker, men QSAR-prædiktionen indikerer et muligt potentiale for induktion af astma.

Overordnet vurdering af aminer

På trods af positive QSAR-prædiktioner for sensibilisering af luftvejene i mennesker, vurderer vi, at flere data er nødvendige for at kunne konkludere om monoethanolamin har potentiale for induktion af astma. To andre aminer, 2-(2-aminoethoxy)ethanol og 1-aminopropan-2-ol, havde positive QSAR-prædiktioner, men der manglede data på luftvejstoksicitet (2). De to sidste aminer var hverken positive i QSAR for respiratorisk sensibilisering i mennesker eller havde relevante eksperimentelle data, men udviste positive prædiktioner for hudirritation, hvilket indikerer, at de kan have potentiale for irritation af luftvejene.

Isothiazolinoner

Methylisothiazolinon, benzisothiazolinon, og chloromethylisothiazolinon

Isothiazolinoner bliver tilsat rengøringsmidler for at forhindre bakteriel vækst. Vi fandt kun få studier af luftvejseffekter for disse stoffer. En 26-årig mandlig arbejder i den kemiske industri omhældte råmaterialer indeholdende bl.a. 1,2-benzisothiazolin-3-on. Han udviklede astma to måneder efter at have startet i jobbet. Lungeprovokation med 1,2-benzisothiazolin-3-one udløste en astmatisk reaktion, mens han

ikke reagerede på provokation med andre råmaterialer (53).

I et dyrestudie blev mus påført methylisothiazolinon på huden. Provokationstest med stoffet ved intranasal instillation 15 dage senere resulterede i forøget respirationsfrekvens, proliferation af T- og B-celler i lymfeknuder og øget niveau af IFN- γ og IgE i serum. Disse effekter bekræftede, at methylisothiazolinon havde sensibiliseret huden. Det at provokation med stoffet i lungerne påvirkede den respiratoriske frekvens, er en indikation på akut sensorisk irritation. Musene udviste ingen allergisk luftvejsreaktion 24 timer efter lungeprovokationen, målt som reaktion på metakolin, ej heller blev der observeret inflammation i lungerne. Forfatterne konkluderede, at methylisothiazolinon ikke inducerede astma, men var hudsensibiliserende og en sensorisk luftvejsirritant (54).

Sammenfatning af isothiazolinoner

Isothiazolinoner var uden for domæner i QSAR-modellerne. Der er brug for mere viden for at konkludere på disse stoffers potentiale for at inducere astma.

Sulfonater og sulfaminsyre

Sulfonater er surfaktanter. Sulfaminsyre er et effektivt afkalkningsmiddel, der ikke er så ætsende for metaller som fx saltsyre.

Natrium-p-cumensulfonat

Der er meget få data for dette stofs toksicitet og slet ikke for effekter på luftvejene. QSAR-prædiktionen for respiratorisk sensibilisering i mennesker er uden for modellens domæne, mens prædiktionen for hudirritation er positiv inden for domæne. Alt i alt er mere viden nødvendig for vurdering af dette stofs potentiale for at inducere astma.

Sulfaminsyre

Vi har identificeret et enkelt casestudie for dette stof. En 22-årig kvinde blandede et blegemiddel med 4,9 % natrumhypochlorit med en detergent indeholdende 10 % malin-

syre og 2 % sulfaminsyre. Derefter udviklede hun tør hoste, åndenød, og trykken for brystet, og udviste svær hyperreaktivitet i luftvejene efter provokation med *metakolin*. Hun havde i forvejen allergisk astma og høfeber. Forfatterne konkluderede, at hun havde alvorlig astma og at blanding af de to rengøringsmidler udløste "acute respiratory distress syndrome" (55). Formentligt er kvindens symptomer udløst af chlorgas, dannet ved blandingen, snarere end af sulfaminsyre. Sulfaminsyre er uorganisk og findes derfor ikke i Danish (Q)SAR Database.

Overordnet vurdering af sulfonater og sulfaminsyre

Der er kun sparsom litteratur på disse stoffer. To af sulfonaterne var positive i QSAR for sensibilisering af luftvejene i mennesker, og et var ydermere positivt i QSAR for hudirritation. Der er brug for mere viden før der konkluderes på disse stoffers potentiale for induktion af astma.

Salicylsyre-lignende stoffer

Disse stoffer er vidt udbredte som konserveringsmidler i rengøringsmidler og mange andre produkter, fx smertestillende midler som Aspirin. Oralt indtag af salicylsyre er associeret med induktion og forværring af astma i nogle studier. Botey et al. undersøgte fire børn med aspirininduceret astma. Oral provokationstest med acetylsalicylsyre var positiv i alle fire patienter (56). Sanak et al. observerede overekspression af leukotrien C₄ (LTC₄) synthase, et potent lipidstof i astma og inflammation, i luftvejene hos astmatiske patienter, der var sensibiliseret for aspirin (57). Prævalensen af aspirinintolerant astma var ca. 10 % i to australske kohorter af astmatikere (58). Natriumbenzoat er en analog til salicylsyre. Der er nogen evidens for en association med astma: En pige havde udviklet astma i en tidlig alder og blev behandlet med bronkodilatorer med natriumbenzoat som konserveringsmiddel. I 7-års alderen blev hendes astma forværret. Efter oral provokationstest med natriumbenzoat udviste hun forhøjet sensitivitet til stoffet. Ved at undgå

stoffet forsvandt anfaldene af hvæsende vejrtrækning og hosten (59). En gruppe patienter udviste forværring af astma efter indtagelse af natriumbenzoatholdige appelsindrikke. Derfor blev 14 ud af 272 astmapatienter testet for FEV₁ efter provokation med natriumbenzoat. Fire af de 14 reagerede på stoffet med et fald i FEV₁ (60).

Salicylsyre og natriumbenzoat (substitueret med benzosyre for QSAR-prædiktion) var begge positive inden for domænet i QSAR-modellen for sensibilisering af luftvejene i mennesker. De fleste humane tilfælde af sensibilisering for stofferne, der er beskrevet i litteraturen, er imidlertid opstået efter oral dosering. Derfor ved vi ikke, om eksponering via inhalation vil have samme effekt. Der er brug for mere viden før der kan konkluderes på disse stoffers potentiale for induktion af astma.

Kortkædede alifatiske alkoholer og syrer

Propan-1,2-diol (propylenglycol)

Propan-1,2-diol (propylenglycol) bruges som opløsningsmiddel i rengøringsprodukter. Irritation samt let obstruktion af luftvejene er set hos ikke-astmatikere, som indåndede 309 mg propan-1,2-diol/m³ i ét minut (61). I et andet studie indåndede 10 kvinder og 10 mænd 96 eller 442 mg/m³ propylenglycol i 4 timer, eller 871 mg/m³ i 30 min (mængderne dækker både dråbe- og gasfase). Der var ingen effekt på lungefunktion målt som FEV₁ (62).

QSAR-prædiktionen er positiv og inden for domæne for sensibilisering af luftvejene i mennesker. Der er brug for mere viden, før vi kan konkludere på propan-1,2-diols potentiale for induktion af astma.

Glycerol og propylidyntrimethanol

Glycerol og formentligt også propylidyntrimethanol bruges som opløsningsmidler i rengøringsprodukter. Disse stoffer har begge positive QSAR-prædiktioner for sensibilisering af luftvejene i mennesker. Litteraturen om sensibilisering og irritation i luftvejene er begrænset til studier af glycerol fra tobaks-

industrien, hvor stoffet er undersøgt som en komponent af tobaksrøg. Der er brug for mere viden før vi kan konkludere på potentialet for induktion af astma.

Mælkesyre og malinsyre

Mælkesyre og formentligt også malinsyre kan bruges til afkalkning. Ovenfor har vi beskrevet at en 22-årig kvinde inhalerede dampe fra en blanding af et blegemiddel med 4,9 % natriumhypochlorit og en detergent indeholdende 10 % malinsyre og 2 % sulfaminsyre og udviklede tør hoste, åndenød, og trykken for brystet. Hun havde allerede allergisk astma og høfeber. Hun udviste svær hyperreaktivitet i luftvejene ved provokation med metakolin. Forfatterne konkluderede, at kvinden havde alvorlig astma og "adult respiratory distress syndrome" udløst af rengøringsmidlerne, men at effekten kunne skyldes hypochlorit (55).

QSAR-modellerne prædikterer begge stofferne positive for sensibilisering af luftvejene i mennesker, men der er kun få eksperimentelle data. Der er brug for mere viden, før vi kan konkludere på stoffernes potentiale for induktion af astma.

Overordnet vurdering af alifatiske alkoholer og syrer

Der er sparsomt med data i litteraturen om potentialet for induktion af astma for *alifatiske alkoholer og syrer*. Alle fem stoffer har ikke desto mindre positive prædiktioner for sensibilisering af luftvejene i mennesker i Danish (Q)SAR Database. Overordnet er der brug for mere viden, før vi kan konkludere på potentialet for induktion af astma for alifatiske alkoholer og syrer.

Andre stoffer

Morfolin

Morfolin er et basisk og ætsende opløsningsmiddel, der indgår i fx ovnrens. Der er ingen tilgængelige eksperimentelle data på bronkokonstriktion, om end nogle fund indikerer, at morfolin kan være lokalirriterende i luftvejene (63,64). QSAR-prædiktionen for respiratorisk

sensibilisering i mennesker er uden for modellens domæne, mens det for hudirritation er positivt i domænet. Der mangler viden på stoffets potentiale for induktion af astma, om end QSAR peger på et potentiale for irritation i luftvejene.

Bronopol

Bronopol virker anti-mikrobielt, men så vidt vores søgning viser, er der ingen viden om dette stof i forhold til irritation eller sensibilisering af luftvejene. Hudsensibilisering er dog beskrevet (65,66,67,68,69). I Danish (Q)SAR Database, er bronopol positiv for både sensibilisering af luftvejene i mennesker og hudirritation i kaniner. Der er brug for mere viden, før vi kan konkludere på bronopols potentiale for induktion af astma.

Benzylalkohol

Benzylalkohol er prædikeret positiv i QSAR-modellen for sensibilisering af luftvejene i mennesker. Vi fandt ingen litteratur om potentialet for induktion af astma for dette stof. Vi behøver flere data for at kunne konkludere på benzylalkohols potentiale for induktion af astma.

Diskussion

Vi har her samlet data til vurdering af potentialet for induktion af astma for 28 specifikke stoffer i rengøringsmidler på sprayform. Vi samlede CAS-numre for indholdsstoffer i 101 produkter og søgte efter QSAR-prædiktioner i Danish (Q)SAR Database for to modeller: 1) Sensibilisering af luftvejene i mennesker, og 2) alvorlig hudirritation i kaniner. Den første model repræsenterer induktion af astma via sensibilisering; den anden induktion af astma via irritation, med den underliggende antagelse at hudirritanter også irriterer luftvejene. Baseret på QSAR-prædiktionerne blev tyve stoffer udvalgt til yderligere review. Derudover inkluderede vi otte stoffer baseret på vores erfaringer på de fysisk-kemiske og toksikologiske områder.

Evaluering af de udvalgte stoffer

Ved at kombinere den videnskabelige litteratur og QSAR-prædiktionerne kunne vi gruppere stofferne i fire klasser: 1) *nogen indikation i mennesker for induktion af astma*: chloramin, benzalkoniumchlorid, 2) *nogen indikation i dyr for induktion af astma*: ethylendiamintetraeddikesyre (EDTA), citronsyre, 3) *tvetydige data*: hypochlorit, 4) *få eller manglende data*: nitrotrieddikesyre, monoethanolamin, 2-(2-aminoethoxy)ethanol, 2-diethylaminoethanol, alkyldimethylaminoxid, 1-aminopropan-2-ol, methylisothiazolinon, benzisothiazolinon, og chlormethylisothiazolinon; tre specifikke sulfonater og sulfaminsyre, salicylsyre og dets analoge salt natriumbenzoat, propan-1,2-diol, glycerol, propylidyntrimethanol, mælkesyre, dinatriummalat, morfolin, bronopol, og benzylalkohol. Der var for ingen af de 28 stoffer tilstrækkeligt med data til at konkludere, at de med sikkerhed havde potentiale for at inducere astma.

Videnshuller og overvejelser om blandingseffekter

Et vigtigt fund er, at der generelt er mangel på data om kemikaliers potentiale for at inducere astma. Her var det tydeligt for fx sulfonater, glycerol, og bronopol. Og det er selv for stoffer for hvilke QSAR prædiktioner peger på et potentiale for respiratorisk sensibilisering i mennesker. Vi efterlyser derfor forskning, der kan levere data til vurdering af astma-induktionspotentialet for en lang række stoffer i rengøringsprodukter på sprayform på det danske marked. En hovedårsag til dette er manglende validerede assays for induktion af astma (70).

Ligeledes mangler vi helt viden om blandingseffekter, dvs. om og hvordan stoffer i rengøringsprodukter interagerer fysiologisk. Især er det vigtigt at vide, om blandinger har synergistisk effekt, sådan at effekten af blanding af stofferne er større, end man kunne forvente på basis af effekten af enkeltstofferne (71,72,73,74,75).

QSAR som et værktøj til at prioritere stoffer med et astma-induktionspotentiale

Hvis der er mangel på eksperimentelle data for induktion af astma, foreslår vi at benytte QSAR som et værdifuldt værktøj til at prioritere stoffer, der skal testes yderligere. Vi brugte denne *in silico* metode til at prioritere stoffer for at øge chancen for at identificere astma-inducerende stoffer i sprayformulerede rengøringsprodukter. Vi brugte Danish (Q)SAR Database til at vurdere potentialet for respiratorisk sensibilisering i mennesker og for alvorlig hudirritation i kaniner. Vi lagde mest vægt på den første model, der er baseret på positive eksperimentelle data på respiratorisk sensibilisering i mennesker. Atten ud af 154 stoffer i sprayformulerede rengøringsprodukter var positive "in battery" for dette endepunkt. Som tidligere diskuteret mener vi også, at den anden model giver værdifuld supplerende information til at prioritere stoffer for yderligere testning. Det er baseret på, at stoffer, der irriterer huden, muligvis også kunne have et potentiale for luftvejsirritation – og dermed potentiale for irritations-induceret astma.

QSAR modellerne hjalp os med at prioritere stoffer til litteraturreview. Men herudover gav QSAR prædiktionerne os også information om hvor store videnshuller der er på dette område. Vi så positive prædiktioner for stoffer, for hvilke der ikke var eksperimentel viden om potentiale for at inducere astma. Vi forudser, at QSAR kan spille en vigtig rolle i *safe-by-design* tilgangen til produktudvikling, i hvilken nye potentielle indholdsstoffer kan screenes, før de inkluderes i sprayprodukter.

Konklusion

Baseret på den videnskabelige litteratur og QSAR-prædiktioner kunne vi inddele 28 specifikke stoffer i fire grupper på baggrund af effekt og evidensniveau. Vi identificerede viden, som peger på potentiale for induktion af astma for flere stoffer. Vi fandt betydelige videnshuller for mange stoffer, helt overordnet mangler der data for potentialet for at inducere

astma for kemikalier i rengøringsprodukter på sprayform. Det er tankevækkende, især fordi QSAR-modellerne prædikterede, at 18 af de screenede stoffer kunne have potentiale for induktion af astma. Vi foreslår, at nye data kan bruges i en *safe-by-design* strategi, så man i fremtidige rengøringsprodukter kan undgå stoffer, der er potentielt astma-inducerende. Ydermere foreslår vi, at QSAR-prædiktioner kan bruges til at prioritere stoffer, for hvilke der er behov for yderligere undersøgelser.

Acknowledgments

Vi sender en stor tak til bibliotekarerne Rikke Nilsson og Elizabeth Bengtson for deres hjælp til litteratursøgninger og til at fremskaffe artikler. Arbejdet med denne artikel er støttet af Arbejdsmiljøforskningsfonden (bevilling: 06-2017-03/20175100199) og af FFIKA, Fornyet Fokus på Forskning i Kemisk Arbejds miljø, bevilget som en del af Arbejds miljøforliget 2019.

Referencer

1. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. *Asthma*. Lancet 2018;391:783-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
2. Baur X, Bakehe P, Vellguth H. *Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace - an evidence-based approach*. J Occup Med Toxicol 2012;7:19. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-7-19>
3. Tarlo SM, Lemiere C. *Occupational Asthma*. N Engl J Med 2014;370:640-49. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1301758>
4. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, de Blay F, Gerth van Wijk R, Moscato G, Nemery B, Pala G, Quirce S, Sastre J, Schlüssens V, Sigsgaard T, Siracusa A, Tarlo SM, van Kampen V, Zock J-P, Walusiak-Skorupa J. *EAACI position paper: irritant-induced asthma*. Allergy 2014;69:1141-53. <https://doi.org/10.1111/all.12448>

-
5. Clausen PA, Frederiksen M, Sejbæk CS, Sørli JB, Hougaard KS, Frydendall KB, Carøe TK, Flachs EM, Meyer HW, Schlünssen V, Wolkoff P. *Chemicals inhaled from spray cleaning and disinfection products and their respiratory effects. A comprehensive review.* Int J Hyg Environ Health 2020;229:113592. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113592>
 6. Hadrup N, Frederiksen M, Wedeby EB, Nikolov NG, Carøe TK, Sørli JB, Frydendall KB, Liguori B, Sejbæk CS, Wolkoff P, Flachs EM, Schlünssen V, Meyer HW, Clausen PA, Hougaard K.S. *Asthma-inducing potential of 28 substances in spray cleaning products- Assessed by quantitative structure activity relationship (QSAR) testing and literature review.* J Appl Toxicol 2021. <https://doi.org/10.1002/jat.4215>
 7. Division of Diet, Disease Prevention and Toxicology, National Food Institute, T.U. of D., 2021. *Danish (Q)SAR Database [WWW Document]*. URL <http://qsar.food.dtu.dk/>(accessed 4.9.21).
 8. Laborde-Castérot H, Villa AF, Rosenberg N, Dupont P, Lee HM, Garnier R. *Occupational rhinitis and asthma due to EDTA-containing detergents or disinfectants.* Am J Ind Med 2012;55:677-82. <https://doi.org/10.1002/ajim.22036>
 9. Asmus MJ, Sherman J, Hendeles L. *Bronchoconstrictor additives in bronchodilator solutions.* J Allergy Clin Immunol 1999;104: S53-60. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70274-5](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70274-5)
 10. Asmus MJ, Barros MD, Liang J, Chesrown SE, Hendeles L. *Pulmonary function response to EDTA, an additive in nebulized bronchodilators.* J Allergy Clin Immunol 2001;107:68-72. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.111591>
 11. Downes H, Hirshman CA. *Calcium chelators increase airway responsiveness.* J Appl Physiol 1985;59:92-5. <https://doi.org/10.1152/jappl.1985.59.1.92>
 12. Lindeman KS, Hirshman CA, Freed AN. *Functional antagonism of airway constriction in the canine lung periphery.* J Appl Physiol 1991;71:1848-55. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.71.5.1848>
 13. Lindeman KS, Hirshman CA, Freed AN. *Calcium chelators induce bronkokonstriktion in the canine lung periphery.* J Appl Physiol 1990;68:1114-20. <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.68.3.1114>
 14. Lai Y-L, Chiou W-Y, Lu FJ, Chiang LY. *Roles of oxygen radicals and elastase in citric acid-induced airway constriction of guinea-pigs.* Br J Pharmacol 1999;126:778-84. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702352>
 15. Ricciardolo FLM, Rado V, Fabri LM, Sterk PJ, Di Maria GU, Gepetti P. *Bronchoconstriction Induced by Citric Acid Inhalation in Guinea Pigs.* Am J Respir Crit Care Med 1999;159: 557-62. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.2.9804022>
 16. Yasumitsu R, Hirayama Y, Imai T, Miyayasu K, Hiroi J. *Effects of specific tachykinin receptor antagonists on citric acid-induced cough and bronchoconstriction in unanesthetized guinea pigs.* Eur J Pharmacol 1996;300:215-19. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00881-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00881-0)
 17. Daoui S, Cognon C, Naline E, Emonds-Alt X, Advenier C. *Involvement of Tachykinin NK 3 Receptors in Citric Acid-induced Cough and Bronchial Responses in Guinea Pigs.* Am J Respir Crit Care Med 1998;158:42-8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.1.9705052>
 18. Girard V, Yavo JC, Emonds-Alt X, Advenier C. *The tachykinin NK2 receptor antagonist SR 48968 inhibits citric acid-induced airway hyperresponsiveness in guinea pigs.* Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1496-1502. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.5.8630592>
 19. Satoh H, Lou Y-P, Lundberg JM. *Inhibitory effects of capsazepine and SR 48968 on citric acid-induced bronchoconstriction in guinea-pigs.* Eur J Pharmacol 1993;236:367-72. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(93\)90473-U](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90473-U)
 20. Bernard A. *Chlorination products: emerging links with allergic diseases.* Curr Med Chem 2007;14:1771-82.
-

-
21. Fisk MZ, Steigerwald MD, Smoliga JM, Rundell KW. *Asthma in swimmers: a review of the current literature*. *Phys Sportsmed* 2010; 38:28-34.
<https://doi.org/10.3810/psm.2010.12.1822>
 22. Kanikowska A, Napiórkowska-Baran K, Graczyk M, Kucharski MA. *Influence of chlorinated water on the development of allergic diseases - An overview*. *Ann Agric Environ Med* 2018;25:651-5.
<https://doi.org/10.26444/aaem/79810>
 23. Beggs S, Foong YC, Le HCT, Noor D, Wood-Baker R, Walters JAE. *Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under*. *Cochrane database Syst. Rev.* 2013 CD009607.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009607.pub2>
 24. Deschamps D, Soler P, Rosenberg N, Baud F, Gervais P. *Persistent asthma after inhalation of a mixture of sodium hypochlorite and hydrochloric acid*. *Chest* 1994;105:1895-6.
<https://doi.org/10.1378/chest.105.6.1895>
 25. Johansson M, Gustafsson Å, Johanson G, Öberg M. *Comparison of airway response in naïve and ovalbumin-sensitized mice during short-term inhalation exposure to chlorine*. *Inhal Toxicol* 2017;29:82-91.
<https://doi.org/10.1080/08958378.2017.1299260>
 26. Tuck SA, Ramos-Barbón D, Campbell H, McGovern T, Karmouty-Quintana H, Martin JG. *Time course of airway remodelling after an acute chlorine gas exposure in mice*. *Respir Res* 2008;9:61.
<https://doi.org/10.1186/1465-9921-9-61>
 27. McGovern TK, Goldberger M, Allard B, Farahnak S, Hamamoto Y, O'Sullivan M, Hirota N, Martel G, Rousseau S, Martin JG. *Neutrophils mediate airway hyperresponsiveness after chlorine-induced airway injury in the mouse*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015;52:513-22.
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0430OC>
 28. McGovern TK, Powell WS, Day BJ, White CW, Govindaraju K, Karmouty-Quintana H, Lavoie N, Tan J, Martin JG. *Dimethylthiourea protects against chlorine induced changes in airway function in a murine model of irritant induced asthma*. *Respir Res* 2010;11:138.
<https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-138>
 29. Nickmilder M, Carbonnelle S, Bernard A. *House cleaning with chlorine bleach and the risks of allergic and respiratory diseases in children*. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:27-35.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00487.x>
 30. Dumas O, Wiley AS, Quinot C, Varraso R, Zock J-P, Henneberger PK, Speizer FE, Le Moual N, Camargo CA. *Occupational exposure to disinfectants and asthma control in US nurses*. *Eur Respir J* 2017;50.
<https://doi.org/10.1183/13993003.00237-2017>
 31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Chlorine gas release associated with employee language barrier--Arkansas, 2011*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:981-5.
 32. Van Den Broucke S, Pollaris L, Vande Velde G, Verbeke E, Nemery B, Vanoirbeek J, Hoet P. *Irritant-induced asthma to hypochlorite in mice due to impairment of the airway barrier*. *Arch Toxicol* 2018;92:1551-61.
<https://doi.org/10.1007/s00204-018-2161-8>
 33. Kim S-H, Park D-E, Lee H-S, Kang H-R, Cho S-H. *Chronic low dose chlorine exposure aggravates allergic inflammation and airway hyperresponsiveness and activates inflammasome pathway*. *PLoS One* 2014;9:e106861.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106861>
 34. Walters GI, Burge PS, Moore VC, Robertson AS. *Cleaning agent occupational asthma in the West Midlands, UK: 2000-16*. *Occup Med (Lond)* 2018;68:530-36.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqy113>
 35. Bourne MS, Flindt ML, Walker JM. *Asthma due to industrial use of chloramine*. *BMJ* 1979;2:10-12.
<https://doi.org/10.1136/bmj.2.6181.10>
 36. Dijkman JH, Vooren PH, Kramps JA. *Occupational Asthma Due to Inhalation of Chloramine-T*. *Int Arch Allergy Immunol* 1981;64:422-427.
<https://doi.org/10.1159/000232722>
 37. Kramps JA, van Toorenenbergen AW, Vooren PH, Dijkman JH. *Occupational Asthma Due to Inhalation of Chloramine-T*. *Int. Arch. Allergy Immunol* 1981;64:428-38.
<https://doi.org/10.1159/000232723>
-

-
38. Sartorelli P, Paolucci V, Rendo S, Romeo R, Murdaca F, Mariano A. *Asthma induced by chloramine T in nurses: case report*. *Med Lav* 2010;101:134-8.
39. Sanders F. *Reregistration Eligibility Decision for Alkyl Dimethyl Benzyl Ammonium Chloride (ADBAC)*. 2006, US Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides, Toxic Substances.
40. Zhang YG, Wright WJ, Tam WK, Nguyen-Dang TH, Salome CM, Woolcock AJ. *Effect of inhaled preservatives on asthmatic subjects. II. Benzalkonium chloride*. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1405-8.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm/141.6.1405>
41. Lee BH, Kim S-H. *Benzalkonium chloride induced bronkokonstriktion in patients with stable bronchial asthma*. *Korean J Intern Med* 2007;22:244-8.
42. Miszkiel KA, Beasley R, Holgate ST. *The influence of ipratropium bromide and sodium cromoglycate on benzalkonium chloride-induced bronkokonstriktion in asthma*. *Br J Clin Pharmacol* 1988a;26:295-301.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1988.tb05280.x>
43. Miszkiel KA, Beasley R, Rafferty P, Holgate ST. *The contribution of histamine release to bronchoconstriction provoked by inhaled benzalkonium chloride in asthma*. *Br. J Clin Pharmacol* 1988b;25:157-63.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1988.tb03286.x>
44. Beasley CR, Rafferty P, Holgate ST. *Bronchoconstrictor properties of preservatives in ipratropium bromide (Atrovent) nebuliser solution*. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1197-8.
<https://doi.org/10.1136/bmj.294.6581.1197-a>
45. Purohit A, Kopferschmitt-Kubler MC, Moreau C, Popin E, Blaumeiser M, Pauli G. *Quaternary ammonium compounds and occupational asthma*. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:423-7.
46. Burge PS, Richardson MN. *Occupational asthma due to indirect exposure to lauryl dimethyl benzyl ammonium chloride used in a floor cleaner*. *Thorax* 1994;49:842-3.
<https://doi.org/10.1136/thx.49.8.842>
47. Bernstein JA, Stauder T, Bernstein DI, Bernstein IL. *A combined respiratory and cutaneous hypersensitivity syndrome induced by work exposure to quaternary amines*. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:257-9.
[https://doi.org/10.1016/0091-6749\(94\)90048-5](https://doi.org/10.1016/0091-6749(94)90048-5)
48. George M, Joshi SV, Concepcion E, Lee H. *Paradoxical bronchospasm from benzalkonium chloride (BAC) preservative in albuterol nebulizer solution in a patient with acute severe asthma. A case report and literature review of airway effects of BAC*. *Respir Med case reports* 2017;21:39-41.
<https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.03.005>
49. Menendez R, Lowe RS, Kersey J. *Benzalkonium chloride and bronkokonstriktion*. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:272-4.
[https://doi.org/10.1016/0091-6749\(89\)90336-9](https://doi.org/10.1016/0091-6749(89)90336-9)
50. Kamijo Y, Hayashi I, Ide A, Yoshimura K, Soma K, Majima M. *Effects of inhaled monoethanolamine on bronkokonstriktion*. *J. Appl Toxicol* 2009;29:15-19.
<https://doi.org/10.1002/jat.1373>
51. Gadon ME, Melius JM, McDonald GJ, Orgel D. *New-onset asthma after exposure to the steam system additive 2-diethylaminoethanol. A descriptive study*. *J Occup Med* 1994;36:623-6.
52. Hinz JP, Thomas JA, Ben-Dyke R. *Evaluation of the inhalation toxicity of diethylethanolamine (DEEA) in rats*. *Fundam Appl Toxicol* 1992;18:418-24.
53. Moscato G, Omodeo P, Dellabianca A, Colli MC, Pugliese F, Locatelli C, Scibilia J. *Occupational asthma and rhinitis caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in a chemical worker*. *Occup Med (Chic. Ill)* 1997;47:249-51.
<https://doi.org/10.1093/occmed/47.4.249>
54. Devos FC, Pollaris L, Van Den Broucke S, Seys S, Goossens A, Nemery B, Hoet PHM, Vanoirbeek JAJ. *Methylisothiazolinone: dermal and respiratory immune responses in mice*. *Toxicol Lett* 2015;235:179-88.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.04.009>
-

-
55. Mapp CE, Pozzato V, Pavoni V, Gritti G. *Severe asthma and ARDS triggered by acute short-term exposure to commonly used cleaning detergents*. Eur Respir J 2000;16:570. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.016003570.x>
56. Botey J, Navarro C, Marín A, Eseverri JL. *Aspirin-induced asthma in children*. Allergol Immunopathol (Madr) 1988;16:145-9.
57. Sanak M. *Genetics of aspirin induced asthma*. Thorax 2000;55:45S-47. https://doi.org/10.1136/thorax.55.suppl_2.S45
58. Vally H. *The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients*. Thorax 2002;57:569-74. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.7.569>
59. Petrus M, Bonaz S, Causse E, Rhabbour M, Moulie N, Netter JC, Bildstein G. *Asthma and intolerance to benzoates*. Arch Pediatr 1996;3: 984-7.
60. Freedman BJ. *Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks*. Clin Allergy 1977;7:407-15.
61. Wieslander G, Norbäck D, Lindgren T. *Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects*. Occup Environ Med 2001;58:649-55. <https://doi.org/10.1136/oem.58.10.649>
62. Dalton P, Soreth B, Maute C, Novaleski C, Banton M. *Lack of respiratory and ocular effects following acute propylene glycol exposure in healthy humans*. Inhal Toxicol 2018;30: 124-32. <https://doi.org/10.1080/08958378.2018.1470207>
63. Conaway C. *Subchronic inhalation toxicity of morpholine in rats*1*. Fundam Appl Toxicol 1984;4:465-72. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(84\)90204-5](https://doi.org/10.1016/0272-0590(84)90204-5)
64. Harbison R. *Chronic morpholine exposure of rats*. Fundam Appl Toxicol 1989;12:491-507. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(89\)90023-7](https://doi.org/10.1016/0272-0590(89)90023-7)
65. Cheng S, Leow YH, Goh CL, Goon A nd. *Contact sensitivity to preservatives in Singapore: frequency of sensitization to 11 common preservatives 2006-2011*. Dermat contact atopic Occup drug 25:77-82. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000031>
66. Choudry K, Beck MH, Muston HL. *Allergic contact dermatitis from 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol in Metrogel*. Contact Dermatitis 2002;46:60-1.
67. Podmore P. *Occupational allergic contact dermatitis from both 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol and methylchloroisothiazolinone plus methylisothiazolinone in spin finish*. Contact Dermatitis 2000;43:45.
68. Shaughnessy CN, Malajian D, Belsito DV. *Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis: reactivity to topical preservatives*. J Am Acad Dermatol 2014;70:102-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.08.046>
69. Warshaw EM, Maibach HI, Taylor JS, Sasseville D, DeKoven JG, Zirwas MJ, Fransway AF, Mathias CGT, Zug KA, DeLeo VA, Fowler JF, Marks JG, Pratt MD, Storrs FJ., Belsito, DV, nd. *North American contact dermatitis group patch test results: 2011-2012*. Dermat contact, atopic Occup drug 26, 49-59. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000097>
70. Vincent MJ, Bernstein JA, Basketter D, LaKind JS, Dotson GS, Maier A. *Chemical-induced asthma and the role of clinical, toxicological, exposure and epidemiological research in regulatory and hazard characterization approaches*. Regul Toxicol Pharmacol 2017;90:126-32. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.08.018>
71. Hadrup N. *Evidence from pharmacology and pathophysiology suggests that chemicals with dissimilar mechanisms of action could be of bigger concern in the toxicological risk assessment of chemical mixtures than chemicals with a similar mechanism of action*. Regul Toxicol Pharmacol 2014;69:281-3. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.05.007>
72. Hadrup N, Pedersen M, Skov K, Hansen NL, Berthelsen LO, Kongsbak K, Boberg J, Dybdahl M, Hass U, Frandsen H, Vinggaard AM. *Perfluorononanoic acid in combination with 14 chemicals exerts low-dose mixture effects in rats*. Arch Toxicol 2015. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1452-6>
-

-
73. Kortenkamp A. *Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals*. Environ Health Perspect 2007;115Suppl:98-105.
<https://doi.org/10.1289/ehp.9357>
74. Nørgaard AW, Hansen JS, Sørli JB, Levin M, Wolkoff P, Nielsen GD, Larsen ST. *Pulmonary Toxicity of Perfluorinated Silane-Based Nanofilm Spray Products: Solvent Dependency*. Toxicol Sci 2014;137:179-88.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kft225>
75. Olmstead AW, LeBlanc GA. *Toxicity assessment of environmentally relevant pollutant mixtures using a heuristic model*. Integr Environ Assess Manag 2005;1:11422.

Abstracts fra temadag om antibiotikaresistens tirsdag den 23. november

Antibiotika forbrug til mennesker og dyr i Danmark

Af Majda Attaubi¹ og Birgitte Borck Høg²

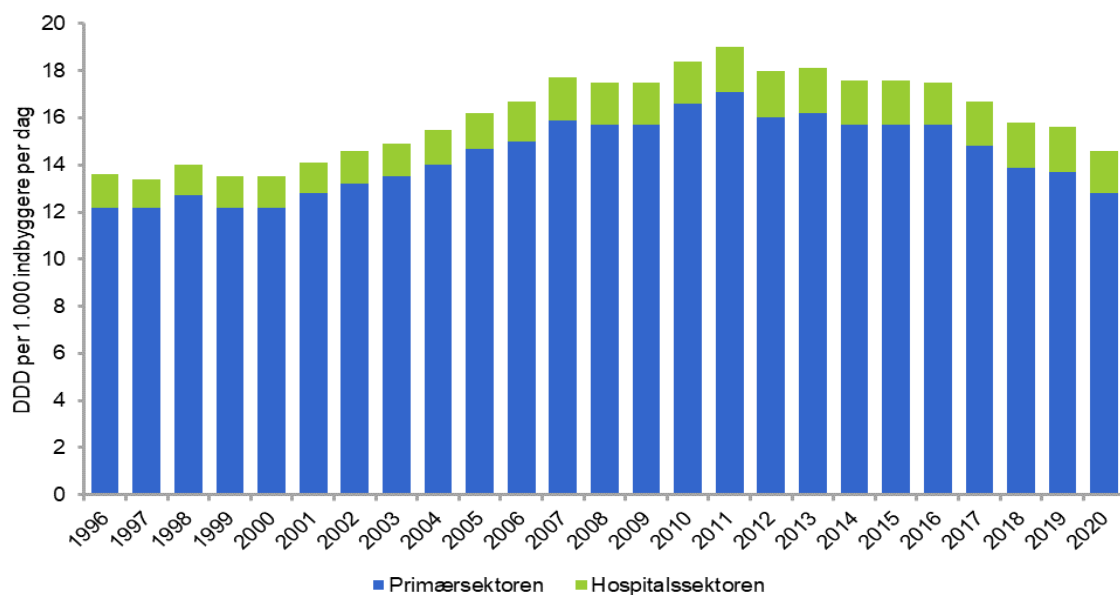
Antibiotika til mennesker

DANMAP-samarbejdet har eksisteret siden 1995 og overvåger antibiotikaforbrug til mennesker og dyr samt antibiotikaresistens i bakterier fra mennesker, dyr og fødevarer i Danmark. Resultaterne beskrives i den årlige DANMAP-rapport. Med udgivelsen af DANMAP 2020-rapporten fejres 25-års-jubilæum, som markeres ved udgivelsen af Summary DANMAP 2020.

DANMAP 2020 og Summary DANMAP 2020 kan findes på www.danmap.org.

Antibiotikaforbruget hos mennesker

I 2020 var det samlede humane forbrug af antibiotika på 45,1 tons, svarende til 14,71 definerede døgndoser per 1.000 indbyggere per dag (DDD), hvilket er 6,7 % lavere end forbruget i 2019 (15,77 DDD) og 22,3 % lavere end for ti år siden (18,95 DDD). Primærsektoren står for 90 % af antibiotikaforbruget i Danmark, mens de resterende 10% bliver brugt i hospitalssektoren. Figur 1 viser udviklingen i forbruget af antibiotika til mennesker de seneste 25 år.



Figur 1. Samlet forbrug af systemisk antibiotika til mennesker siden etablering af DANMAP, DDD* per 1.000 indbyggere per dag, Danmark, 1996-2020.

*DDD: Definerede døgndoser

¹ Statens Serum Institut

² DTU Fødevareinstituttet

Antibiotika i primærsektoren

I primærsektoren toppede forbruget af antibiotika i 2011 og er siden faldet med 25 %. Fra 2019 til 2020 faldt forbruget med 6,8 % (figur 2). Faldet fra 2019 til 2020 var drevet af et stort fald i forbruget af smalspektrede penicilliner (-17 %). Forbruget af smalspektrede penicilliner til behandling af luftvejsinfektioner var væsentlig lavere i 2020 sammenlignet med 2018 og 2019. Dette skyldes med stor sandsynlighed, at covid-19-restriktioner også medførte mindre smittespredning af luftvejsinfektioner. Dette sås især blandt de yngste aldersgrupper (0-9-årige), hvor forbruget af antibiotika faldt med op til 54 %.

Antibiotika på hospitalerne

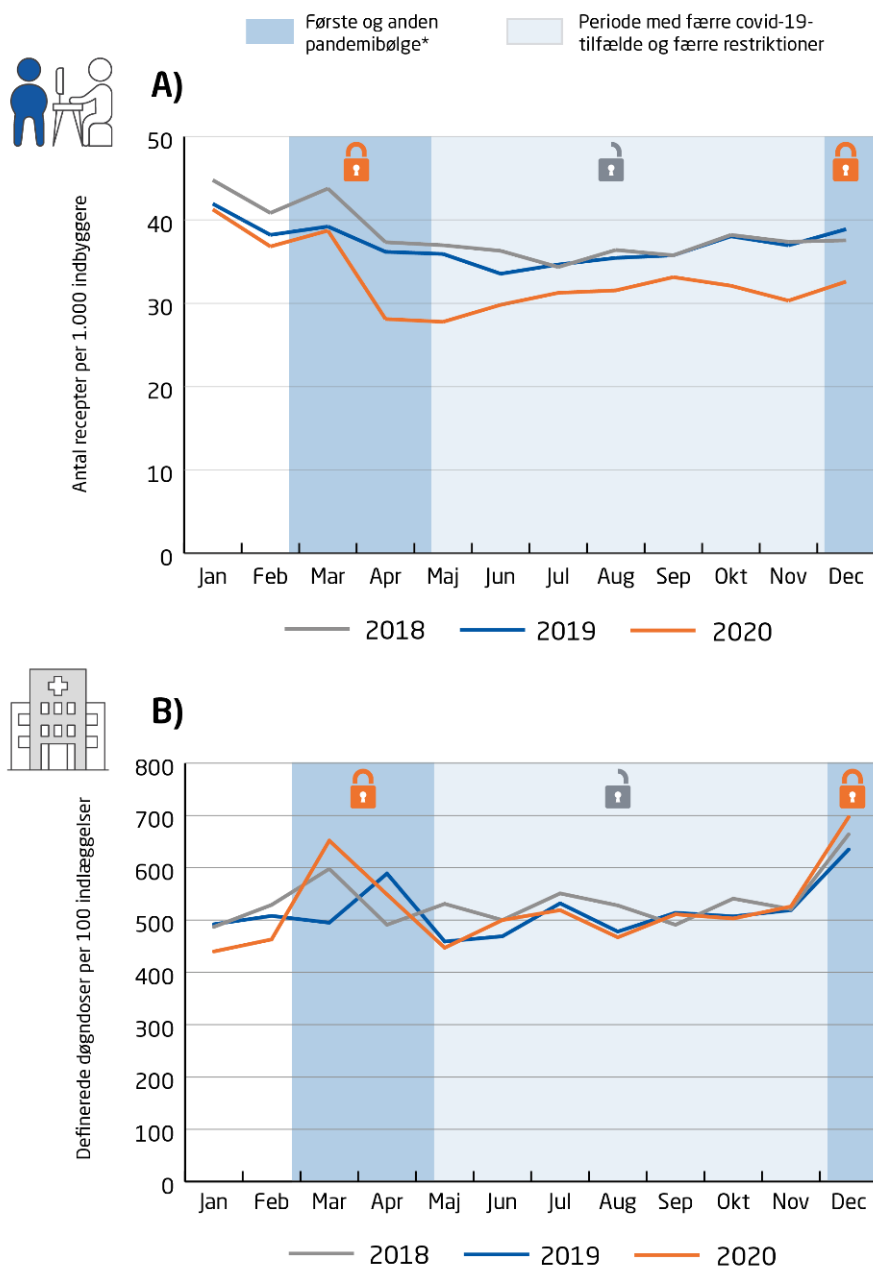
Forbruget af antibiotika på hospitalerne er fortsat stigende, når det opgøres i forhold til aktiviteten på hospitalerne. På 10 år er forbruget af antibiotika på hospitalerne steget med 33 % (opgjort i DDD per 100 sengedage), og fra 2019 til 2020 steg forbruget med 3,8 %. Covid-19-pandemien påvirkede også forbruget af antibiotika på hospitalerne, som var højere under første og anden pandemibølge sammenlignet med samme periode i 2018 og 2019 (figur 2). Dette kan måske forklares ved en ændret patientsammensætning på hospitalerne med færre men mere alvorligt syge patienter i denne periode.

Nationale handlingsplan for antibiotika til mennesker

Den nationale handlingsplan for antibiotika til mennesker, der udkom i juli 2017, har til formål at reducere forbruget af antibiotika, at øge brugen af smalspektrede antibiotika frem for bredspektrede, og at reducere forbruget af de kritisk vigtige antibiotika på hospitalerne (cefalosporiner, fluorkinoloner og carbapenemer). Det lykkedes at komme i mål med at reducere forbruget af antibiotika i primærsektoren i 2020 (329 recepter per 1.000 indbyggere per år). Dog lykkedes det ikke at øge andelen af Penicillin V, som faldt til at udgøre 27 % i 2020.

Forbruget af kritisk vigtige antibiotika på hospitalerne faldt med 7,2 % i perioden fra 2016-2020. Dog steg forbruget med 3,8 % fra 2019-2020. Målet i handlingsplanen var en reduktion på 10 % fra 2016-2020.

Sundhedsministeriet har besluttet at forlænge handlingsplanen til og med 2021, idet covid-19-pandemien har presset sundhedsvæsenet i 2020 og dermed også muligheden for at arbejde målrettet med at nå de fastsatte mål.



* Den "første pandemibølge" defineres som perioden fra den 27. februar 2020 (første SARS-CoV-2-tilfælde registreret i Danmark) til starten af maj 2020 (lav smitte og færre restriktioner). Den "anden pandemibølge" defineres som perioden fra starten af december 2020 (begyndende eksponentiel vækst i SARS-CoV-2-tilfælde og restriktioner/nedlukning genindføres, fx større butikker og skoler).

Figur 2. Forbrug af antibiotika i primærsektoren målt i recepter per 1.000 indbyggere (a) og på hospitalerne målt i definerede døgndoser per 100 indlæggelser (b), Danmark, 2018-2020.

Antibiotikaforbruget til dyr

I 2020 var det samlede forbrug af antibiotika til dyr på 99,5 tons. Historisk set, faldt forbruget markant efter at brugen af vækstfremmere ophørte i slutningen af halvfemserne. Over de seneste ti år er forbruget faldet med 28 tons (22 %), men steg med 2 % fra 2019 til 2020 (Figur 3).

Forbruget af antibiotika til dyr drives hovedsagligt af svineproduktionen, som i 2020 stod for 76 % af det samlede antibiotikaforbrug til dyr. Til sammenligning udgjorde forbruget til kvæg 12 % og til andre dyr (heste, fjerkræ, pelsdyr, dambrug og kæledyr) også 12 %.

Antibiotikaforbruget til svin

Opgjort i kg aktivt stof, steg forbruget til svin med 4,5 % i 2020. Dermed blev reduktionsmålet i den nationale handlingsplan for antibiotikaresistens hos produktionsdyr og i fødevarer 2021-2023* ikke nået, (reduktionsmål for antibiotikaforbrug til svin: -2 % årligt sammenlignet med 2018). Opgøres forbruget som hyppigheden, hvormed svin får en antibiotikabehandling, svarer 2020 forbruget nogenlunde til det anvendte året før (ca. 23 DADD per 1000 dyr per dag).

Forbrugsmønstret har også ændret sig, over tid, bl.a. som følge af implementeringen af den nye Gult kort ordning i 2016. Forbruget af tetracyclin er faldet markant og brug af colistin er ophørt. Samtidig er der set øget forbrug af makrolider, aminoglykosider og smalspektrede penicilliner (Figur 4).

Forbruget af medicinsk zink i den danske svineproduktion steg med cirka 4 % fra 2019 til 494 tons i 2020. Eftersom der i 2020 blev produceret flere svin end året før, har forbruget per svin dog været nogenlunde stabilt. Stoffet bruges til at behandle diarré i fravænningsgrise. Fra juni 2022 skal medicinsk zink være totalt udfaset i EU af hensyn til miljøet og pga.

risiko for udvikling af resistens mod antibiotika.

Antibiotikaforbruget til andre dyrearter

I 2020 blev der brugt 12,7 tons antibiotika til kvæg. Opgjort i behandlingshyppighed, har forbruget til kvæg, ældre end 12 mdr., ligget nogenlunde stabilt (3-4 DADD per 1000 dyr pr dag) siden 2011. Forbruget til kalve og ungvæg (<12 mdr.) ligger lidt højere og er steget fra over det seneste 10 år (fra ca. 5 til ca.9 DADD per 1000 dyr per dag). Forbruget af antibiotika til dansk fjerkræ er generelt lavt, men steg i med 47 % (2.362 kg i 2020) pga. sygdomsudbrud i flere kyllingeflokke relativt sent i produktionsperioden. Der blev brugt 22 % mindre antibiotika til opdrættet af fisk i forhold til 2019 (1.961 kg i 2020), hvilket formentligt skyldes gunstige vejrforhold, med lavere vandtemperatur og derfor færre antibiotikakrævende sygdomsudbrud. Antibiotikaforbruget i minkbranchen var i 2020 på kurs mod et lavere niveau end året før (2.454 kg i 2020) og ophørte i slutningen af året med aflivningen af de fleste danske mink.

2020 markerede desuden året, hvor 3. og 4 generation cephalosporiner blev udfaset helt fra husdyrproduktionen. Stofferne bruges stadig til kæledyr (1,2 kg i 2020), særligt i forbindelse med hudsygdomme.

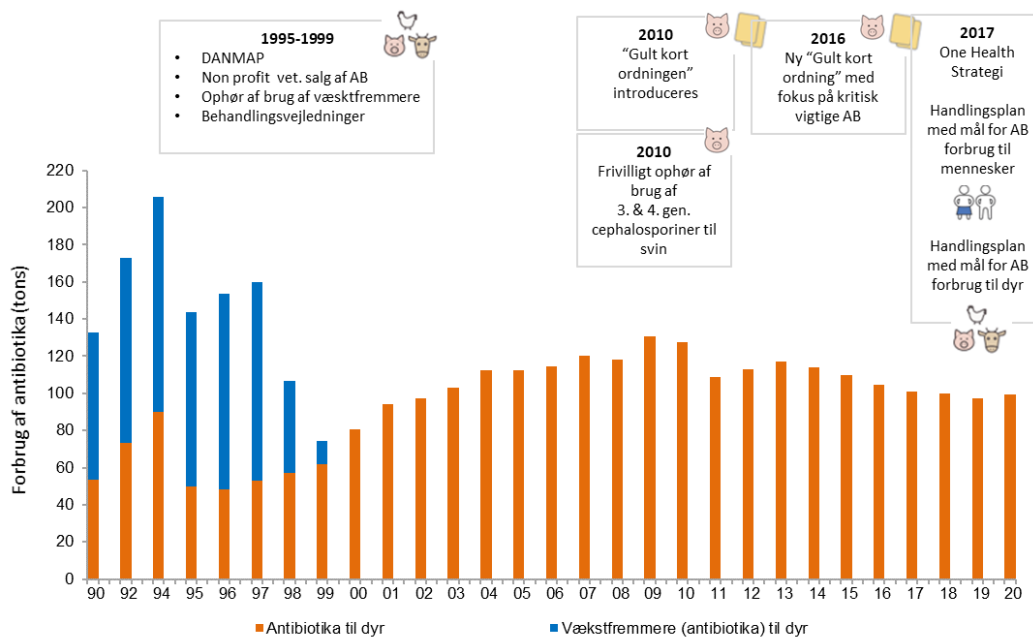
De seneste 25 år, er en række tiltag indført for at reducere forbruget af antibiotika til dyr og forebygge udviklingen af resistens. En oversigt over disse tiltag, samt flere detaljer om antibiotikaforbrug og resistens, kan findes i DANMAP 2020 og Summary DANMAP 2020 på www.danmap.org.

Yderligere info:

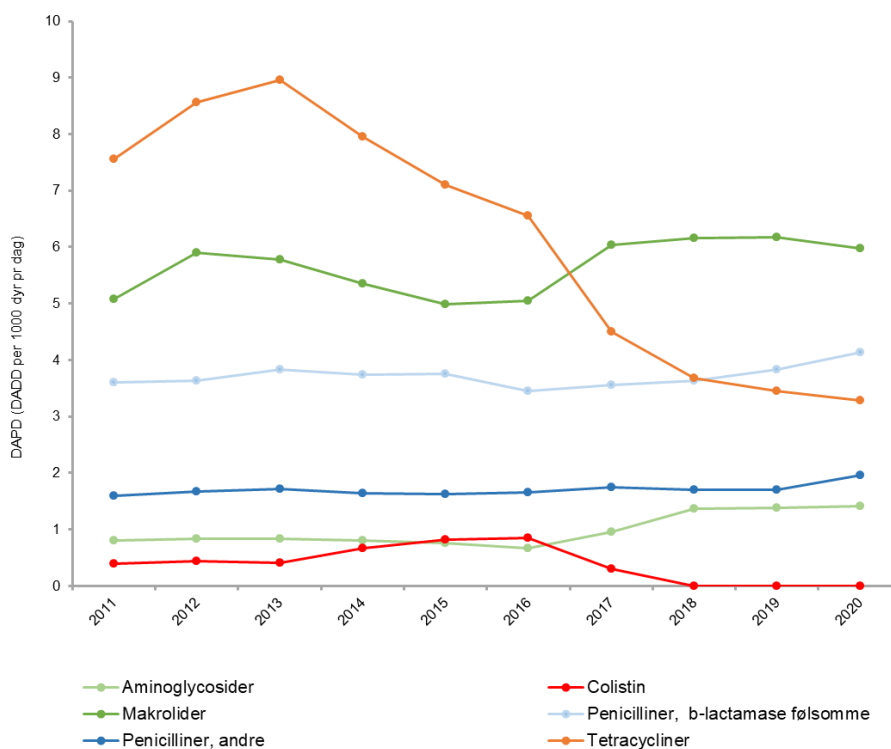
Majda Attaubi
e-mail: MAAT@ssi.dk
Birgitte Borck Høg
e-mail: bibo@food.dtu.dk

*

<https://www.foedevarestyrelsen.dk/SiteCollectionDocuments/Dyrevelfaerd%20og%20veterinaermedicin/Veterin%C3%A6rmedicin/Antibiotika/FVST%20AMR%20handlingsplan%202021-2023.pdf>



Figur 3. Forbrug af antibiotika i til dyr, opgjort i kg aktivt stof og udvalgte interventioner for at reducere forbruget af antibiotika i svineproduktionen



Figur 4. Forbrug af udvalgte antibiotika i til svin, opgjort som behandlingshyppighed, DAPD (DADD per 1000 dyr per dag)

Artikler med open access

Ahrenfeldt LJ, Möller S, Wensink MJ, Eisenberg ML, Christensen K, Jensen TK, Lindahl-Jacobsen R. *Impaired fecundity as a marker of health and survival: a Danish twin cohort study*. Hum Reprod 2021 Jul 19;36(8):2309-2320.

<https://academic.oup.com/humrep/article/36/8/2309/6261804>

Andersen MHG, Saber AT, Frederiksen M, Clausen PA, Sejbaek CS, Hemmingsen CH, Ebbenhøj NE, Catalán J, Aimonen K, Koivisto J, Loft S, Møller PM, Vogel U. *Occupational exposure and markers of genetic damage, systemic inflammation and lung function: a Danish cross-sectional study among air force personnel*. Sci Rep 2021 Sep 9;11(1):17998.

<https://www.nature.com/articles/s41598-021-97382-5>

Andersen ZJ, Cramer J, Jørgensen JT, Dehlendorff C, Amini H, Mehta A, Cole-Hunter T, Mortensen LH, Westendorp R, So R, Li S, Hoffmann B, Loft S, Bräuner EV, Ketznel M, Hertel O, Brandt J, Jensen SS, Christensen JH, Geels CG, Frohn LM, Backalarz C, Simonsen MK, Lim Y-H. *Long-Term Exposure to Road Traffic Noise and Air Pollution, and Incident Atrial Fibrillation in the Danish Nurse Cohort*. Environ Health Perspect 2021 Aug;129(8):87002.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34338552/>

Arendt LH, Høyer BB, Kreilgaard AF, Bech BH, Toft G, Hougaard KS, Bonde JP, Olsen J, Ramlau-Hansen CH. *Maternal pre-pregnancy overweight and infertility in sons and daughters: A cohort study*. Acta Obstet Gynecol Scand 2021 May;100(5):843-849.

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.14045>

Bellavia A, Dickerson AS, Rotem RS, Hansen J, Gredal O, Weisskopf MG. *Joint and interactive effects between health comorbidities and environmental exposures in predicting amyotrophic lateral sclerosis*. Int J Hyg Environ Health 2021 Jan;231:113655.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463920306015?via%3Dihub>

Benson TE, Gaml-Sørensen A, Ernst A, Brix N, Hougaard KS, Hærvig KK, Bonde JPE, Tøttenborg SS, Lindh CH, Ramlau-Hansen CH, Toft G. *Urinary Bisphenol A, F and S Levels and Semen Quality in Young Adult Danish Men*. Int J Environ Res Public Health 2021 Feb 11;18(4):1742.

<https://www.mdpi.com/1660-4601/18/4/1742>

Boudigaard SH, Schlünssen V, Vestergaard JM, Søndergaard K, Torén K, Peters S, Kromhout H, Kolstad HA. *Occupational exposure to respirable crystalline silica and risk of autoimmune rheumatic diseases: a nationwide cohort study*. Int J Epidemiol 2021 Aug 30;50(4):1213-1226.

<https://academic.oup.com/ije/article/50/4/1213/6104043>

Chen J, Rodopoulou S, de Hoogh k et al. *Long-Term Exposure to Fine Particle Elemental Components and Natural and Cause-Specific Mortality-a Pooled Analysis of Eight European Cohorts within the ELAPSE Project*. Meta-Analysis Environ Health Perspect 2021 Apr;129(4):47009.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33844598/>

Clarke RB, Amini H, James P, von Euler-Chelpin M, Jørgensen JT, Mehta A, Cole-Hunter T, Westendorp R, Mortensen LH, Loft S, Brandt J, Hertel O, Ketznel M, Backalarz C, Andersen ZJ, Lim Y-H. *Outdoor light at night and breast cancer incidence in the Danish Nurse Cohort*. Environ Res 2021 Mar;194:110631.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935120315280?via%3Dihub>

Cole-Hunter Y, Dehlendorff C, Amini H, Mehta A, Lim Y-H, Jørgensen JT, Li S, So R, Mortensen LH, Westendorp R, Hoffmann B, Bräuner EV, Ketzel M, Hertel O, Brandt J, Jensen SS, Christensen JH, Geels CG, Frohn LM, Backalarz C, Simonsen MK, Loft S, Andersen ZJ. *Long-term exposure to road traffic noise and stroke incidence: a Danish Nurse Cohort study*. *Environ Health* 2021 Nov 6;20(1):115.

<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-021-00802-2>

Hansen JB, Bilenberg N, Timmermann CAG, Jensen RC, Frederiksen H, Andersson A-M, Kyhl HB, Jensen TK. *Prenatal exposure to bisphenol A and autistic- and ADHD-related symptoms in children aged 2 and 5 years from the Odense Child Cohort*. *Environ Health* 2021 Mar 12;20(1):24.

<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-021-00709-y>

Hansen MRH, Jørs E, Sandbæk A, Sekabojja D, Ssempebwa JC, Mubeezi R, Staudacher P, Fuhrmann S, Sigsgaard T, Burdorf A, Bibby BM, Schlünssen V. *Organophosphate and carbamate insecticide exposure is related to lung function change among smallholder farmers: a prospective study*. *Thorax* 2021 Jan 21;76(8):780-789.

<https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/76/8/780.full.pdf>

Humboldt-Dachroeden S, Mantovani A. *Assessing Environmental Factors within the One Health Approach*. *Medicina (Kaunas)* 2021 Mar 5;57(3):240.

<https://www.mdpi.com/1648-9144/57/3/240>

Hvidtfeldt UA, Severi G, Andersen ZJ et al. *Long-term low-level ambient air pollution exposure and risk of lung cancer - A pooled analysis of 7 European cohorts*. *Environ Int* 2021 Jan;146:106249.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412020322042?via%3Dihub>

Kofoed AB, Deen L, Hougaard KS, Petersen KU, Meyer HW, Pedersen EB, Ebbenhøj NE, Heitmann BL, Bonde JP, Tøttenborg SS. *Maternal exposure to airborne polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk of adverse birth outcomes*. *Eur J Epidemiol* 2021 Aug;36(8):861-872.

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

Kornvig S, Wielsøe M, Long M, Bonefeld-Jørgensen EC. *Prenatal exposure to persistent organic pollutants and metals and problematic child behavior at 3-5 years of age: a Greenlandic cohort study*. *Sci Rep* 2021 Nov 12;11(1):22182

<https://www.nature.com/articles/s41598-021-01580-0>

Lee I, Park YJ, Kim MJ, Kim S, Choi S, Park, Cho YH, Hong S, Yoo J, Park H, Cheon GJ, Choi K, Moon MK. *Associations of urinary concentrations of phthalate metabolites, bisphenol A, and parabens with obesity and diabetes mellitus in a Korean adult population: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2015-2017*. *Environ Int* 2021 Jan;146:106227.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412020321826?via%3Dihub>

Lim Y-H, Jørgensen JT, So R, Cramer J, Amini H, Mehta A, Mortensen LH, Westendorp, Hoffmann B, Loft S, Bräuner EV, Ketzel M, Hertel O, Brandt J, Jensen SS, Backalarz C, Cole-Hunter T, Simonsen MK, Andersen ZJ. *Long-term exposure to road traffic noise and incident myocardial infarction: A Danish Nurse Cohort study*. *Environ Epidemiol* 2021 Apr 22;5(3):e148.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078417/>

Münzel T, Hahad O, Sørensen M, Lelieveld J, Duerr GD, Nieuwenhuijsen M, Daiber A. *Environmental risk factors and cardiovascular diseases: a comprehensive review*. Cardiovasc Res 2021 Oct 5;cvab316.

<https://academic.oup.com/cardiovasces/advance-article/doi/10.1093/cvr/cvab316/6381568>

Münzel T, Sørensen M, Lelieveld J, Hahad O, Al-Kindi S, Nieuwenhuijsen M, Giles-Corti B, Daiber A, Rajagopalan S. *Heart healthy cities: genetics loads the gun but the environment pulls the trigger*. Eur Heart J 2021 Jul 1;42(25):2422-2438.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8248996/>

Omidakhsh N, Hansen J, Ritz B, Coleman AL, McKean-Cowdin R, Olsen J, Heck JE. *Parental Occupation and Risk of Childhood Retinoblastoma in Denmark*. J Occup Environ Med 2021 Mar 1;63(3):256-261.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8259454/>

Pape K, Liu X, Sejbæk CS, Andersson NW, Larsen AD, Bay H, Kolstad HA, Bonde JPE, Olsen J, Svanes C, Hansen KS, Rugulies R, Hougaard KS, Schlünssen V. *Maternal life and work stressors during pregnancy and asthma in offspring*. Int J Epidemiol 2021 Jan 23;49(6):1847-1855.

<https://academic.oup.com/ije/article/49/6/1847/5911407>

Pape K, Svanes C, Sejbæk CS, Malinovsky A, Benediksdottir B, Forsberg B, Janson C, Benke G, Tjalvin G, Sánchez-Ramos JL, Zock J-P, Toren K, Bråbäck L, Holm M, Jøgi R, Bertelsen RJ, Gíslason T, Sigsgaard T, Liu X, Hougaard KS, Johannessen A, Lodge C, Shyamali CD, Harmage SC, Schlünssen V. *Parental occupational exposure pre- and post-conception and development of asthma in offspring*. Int J Epidemiol 2021 Jan 23;49(6):1856-1869.

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

Rojas-Rueda D, Morales-Zamora E, Alsufyani WA, Herbst CH, AlBalawi SM, Alsukait R, Alomran M. *Environmental Risk Factors and Health: An Umbrella Review of Meta-Analyses*. Int J Environ Res Public Health 2021 Jan 15;18(2):704.

<https://www.mdpi.com/1660-4601/18/2/704>

Schmidt FP, Herzog J, Schnorbus B, Ostad MA, Lasetzki L, Hahad O, Gianna Schäfers G, Gori T, Sørensen M, Daiber A, Münzel T. *The impact of aircraft noise on vascular and cardiac function in relation to noise event number: a randomized trial*. Cardiovasc Res 2021 Apr 23;117(5):1382-1390.

<https://academic.oup.com/cardiovasces/article/117/5/1382/5869797>

Scholten RH, Møller P, Andersen ZJ, Dehlendorff C, Khan J, Brandt J, Ketzler M, Knudsen LE, Mathiesen L. *Telomere length in newborns is associated with exposure to low levels of air pollution during pregnancy*. Environ Int 2021 Jan;146:106202

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412020321577?via%3Dihub>

Sommar JN, Hvidtfeldt UA, Geels C, Frohn LM, Brandt J, Christensen JH, Ole Raaschou-Nielsen O, Forsberg B. *Long-Term Residential Exposure to Particulate Matter and Its Components, Nitrogen Dioxide and Ozone-A Northern Sweden Cohort Study on Mortality*. Int J Environ Res Public Health 2021 Aug 11;18(16):8476.

<https://www.mdpi.com/1660-4601/18/16/8476>

Strak M, Weinmay G, Rodopoulou S et al. *Long term exposure to low level air pollution and mortality in eight European cohorts within the ELAPSE project: pooled analysis*. Multicenter Study BMJ 2021 Sep 1;374:n1904.

<https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1904.long>

Thacher JD, Roswall N, Damm P, Hvidtfeldt UA, Poulsen AH, Raaschou-Nielsen O, Ketznel M, Jensen SS, Frohn LM, Valencia VH, Münzel T, Sørensen M. *Transportation noise and gestational diabetes mellitus: A nationwide cohort study from Denmark*. Int J Hyg Environ Health 2021 Jan;231:113652.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463920305988?via%3Dihub>

Togawa K, Leon ME, Lebailly PL, Freeman LEB, Nordby K-C, Baldi I, MacFarlane E, Shin A, Park S, Greenlee RT, Sigsgaard T, Basinas J, Hofmann JN, Kjaerheim K, Douwes J, Denhol R, Ferro G, Sim MR, Kromhout H, Schüz J. *Cancer incidence in agricultural workers: Findings from an international consortium of agricultural cohort studies (AGRICOH) Meta-Analysis*. Environ Int 2021 Dec;157:106825.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412021004505?via%3Dihub>

Wang J, Janson C, Jogi R, Forsberg B, Gislason T, Holm M, Torén K, Malinowski A, Sigsgaard T, Schlünssen V, Svanes C, Johannessen A, Bertelsen RJ, Franklin KA, Norbäck D. *A prospective study on the role of smoking, environmental tobacco smoke, indoor painting and living in old or new buildings on asthma, rhinitis and respiratory symptoms*. Environ Res. 2021 Jan;192:110269.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001393512031166X?via%3Dihub>

Zhang Z, Amegbor PM, Sabel CE. *Assessing the Current Integration of Multiple Personalised Wearable Sensors for Environment and Health Monitoring*. Sensors (Basel) 2021 Nov 19;21(22):7693.

<https://www.mdpi.com/1424-8220/21/22/7693>

Kalender 2022

Januar

14.-15.: ICEPH 2022: 16. International Conference on Environmental Public Health, Zurich, Schweiz.
<https://waset.org/environmental-public-health-conference-in-january-2022-in-zurich>

Februar

16.-17.: 5th World Congress on Environmental Toxicology and Health Safety, Rom. Italien.
<https://environmental toxicology.toxicologyconferences.com/>

Marts

16.-17.: Virtual Event: 2nd International Akademie Fresenius Online Conference on "Regulatory Toxicology of Active Substances in Plant Protection Products".
<https://www.estiv.org/events/>

April

26.-28.: Niva course: Occupational Hazards and Reproductive Health, Malmö, Sverige.
<https://niva.org/course/occupational-hazards-and-reproductive-health/>

Maj

14.-17. 10th International Congress on Occupational Safety and Health, Istanbul, Tyrkiet.
<https://www.toshexpo.com/>

16.-18: The 13th conference of the World Mycotoxin Forum® – WMFmeetsItaly, Parma, Italien.
<https://worldmycotoxinforum.org/parma/WMFmeetsITALY.php>

INA 18 (Putative dates: May 16-20, 2022), Durham, NC, USA.
<http://www.neurotoxicology.org/next-meeting-2/>

19.-20.: Alvertox training: Novel in vitro methods and AOP approaches in genetic toxicology, Oegstgeest, The Netherlands.
<https://academy.alvertox.be/eventbrite-event/novel-in-vitro-methods-and-aop-approaches-in-genetic-toxicology-2/>

Juni

19.-24. : Gordon Research Conference: Environmental Endocrine Disruptors Newry, ME, United States.
<https://www.grc.org/environmental-endocrine-disruptors-conference/2022/>

30. juni-2.juli: FEMS Conference on Microbiology, Beograd, Serbien.
<https://www.femsbelgrade2022.org/>

Juli

5.-7.: Air and Water Pollution 2022, Milano, Italien.
<https://www.wessex.ac.uk/conferences/2022/air-and-water-pollution-2022>

August

26.-27.: 11th international conference on Climate Change & Environmental Science, Vancouver, Canada.
<https://climatechange.earthscienceconferences.com/>

September

18.-21.: I SEE 2022 - 34th Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology.
<https://www.viethconsulting.com/Calendar/moreinfo.php?eventid=66101>

18.-21.: ICT XVIth International Congress of Toxicology 2022, Maastricht, The Netherlands.
<https://www.ict2022.com/>

19.-20.: 11th International Conference on Environmental Chemistry, Paris, Frankrig.
<https://environmentalchemistry.conferenceseries.com/>

19.-21. Urban and Maritime Transport 2022, Valencia, Spanien.
<https://www.wessex.ac.uk/conferences/2022/urban-and-maritime-transport-2022>

Oktober

19.-20.: 11th World Conference on Climate Change, Barcelona, Spanien.
<https://climatechange.insightconferences.com/>

November

3.-4.: Environmental Microbiology 2022, Montreal, Canada.
<https://environmentalmicrobiology.conferenceseries.com/>

21.-25.: The 21st International Congress of the European Society of toxicologist in Vitro, Barcelona, Spanien.
<https://estiv.org/congress2022/about-barcelona-sitges-and-the-venue/>

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

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!