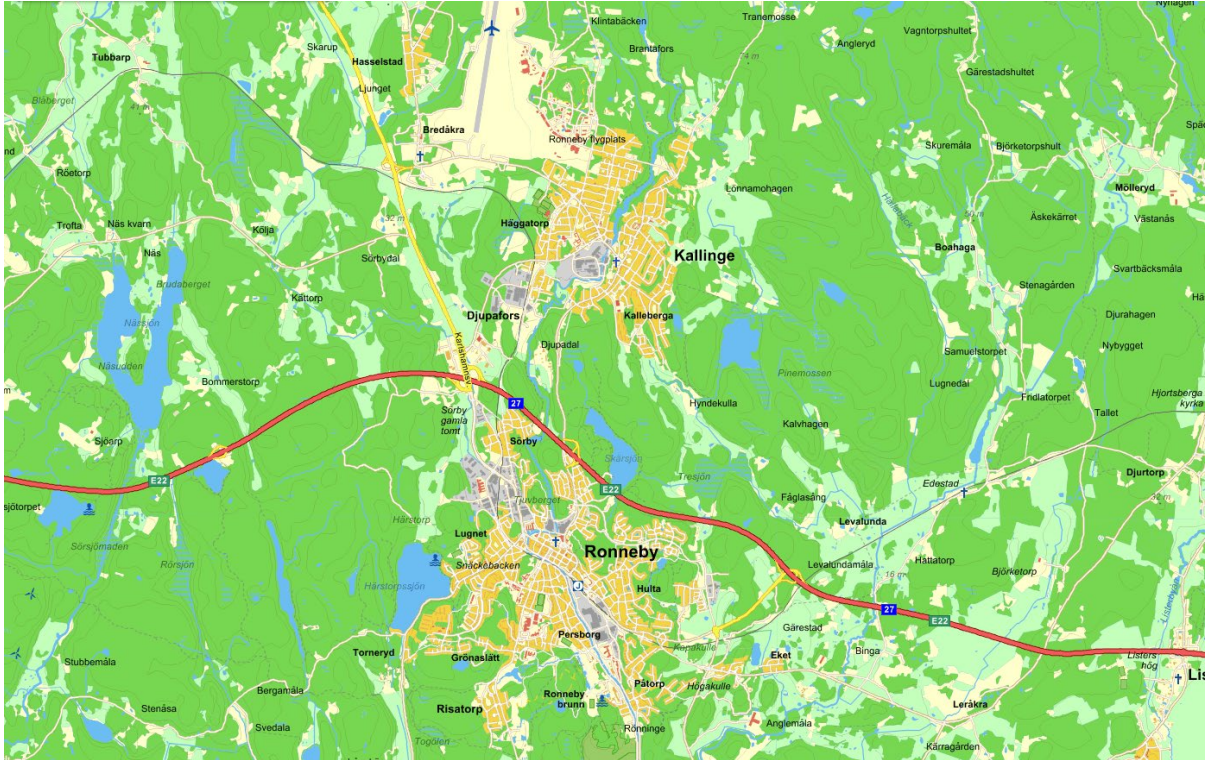




GÖTEBORGS
UNIVERSITET

SAHLGRENKA AKADEMIN INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN



INFLAMMATORISK TARMSJUKDOM (IBD) I RONNEBY

Yiyi Xu
Ying Li
Kristin Scott
Christian Lindh
Kristina Jakobsson
Tony Fletcher
Bodil Ohlsson
Eva M Andersson

RAPPORT NR 3:2019

FRÅN ARBETS OCH MILJÖMEDICIN I GÖTEBORG

Författarna

Yiyi Xu^a

Ying Li^a

Kristin Scott^b

Christian Lindh^{b,c}

Kristina Jakobsson^{a,d}

Tony Fletcher^e

Bodil Ohlsson^{f,g}

Eva M Andersson^{a,d}

^a Avd för samhällsmedicin och folkhälsa, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

^b Avd för Arbets- och miljömedicin, Institutionen för Laboratoriemedicin, Lunds universitet

^c Arbets- och miljömedicin Syd, Region Skåne

^d Sahlgrenska universitetssjukhuset, Västra Götalandsregionen

^e London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

^f Kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet

^g VO Akutsjukvård och internmedicin, Malmö, Skånes universitetssjukhus

Producerad i samarbete med



LUNDS UNIVERSITET

LONDON
SCHOOL of
HYGIENE
& TROPICAL
MEDICINE



Utgiven av Arbets- och miljömedicin i Göteborg

2019-12-16

ISBN 978-91-86863-17-3

© Göteborgs universitet & Författarna

amm@amm.gu.se

031-786 6300

GU rapporter, Box 414, 405 30 Göteborg

Hemsidor: www.amm.se och gupea.ub.gu.se/handle/2077/34412

Innehållsförteckning

Sammanfattning	1
Vetenskaplig publikation.....	2
Exponering för perfluorerade ämnen (PFAS) i Ronneby.....	3
Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD).....	4
IBD och PFAS – vad vet man sedan tidigare?	4
Studierna i Ronneby	5
IBD-diagnos.....	5
Resultat	5
Biomarkörer för IBD	6
Resultat	6
Reflexioner	7

Sammanfattning

I december 2013 upptäcktes höga halter av högfluorerade ämnen (så kallade PFAS) i ett vattenverk, som försörjde 1/3 av hushållen i Ronneby kommun med dricksvatten. För att undersöka om PFAS-föroreningen har lett till en ökad förekomst av inflammatoriska tarmsjukdomar genomfördes en stor registerstudie, som inkluderade över 63 000 personer, som någon gång varit folkbokförda i Ronneby under perioden 1980-2013.

Deras bostadsadresser under den tid de bott i Ronneby har legat till grund för klassificering av deras exponering för PFAS i dricksvattnet – en tidig period 1985-1994, en mellanperiod 1995-2004 och en sen period 2005-2013. Vi har anledning att tro att halten av PFAS i dricksvattnet ökade successivt och att den var som högst under den sena perioden (2005-2013). En person kan ha varit exponerad (dvs ha bott på adress med förorenat vatten) under en eller flera av dessa tidsperioder. De flesta personerna (2/3) hade dock aldrig bott på adresser med förorenat vatten.

Det finns misstankar om att PFAS, som hamnat i mag-tarmkanaler, skulle kunna påverka tarmslemhinnan, och i förlängningen kunna bidra till att en inflammatorisk tarmsjukdom utvecklas. För att undersöka detta hämtades uppgifter om diagnoser av inflammatoriska tarmsjukdomar (ulcerös kolit, Crohns sjukdom och ospecificerad kolit) från det nationella patientregistret.

För att undersöka om det fanns ett samband mellan PFAS-exponering och inflammation i tarmslemhinnan analyserades också förekomsten av markörerna calprotectin (som ofta används vid diagnos av inflammatorisk tarmsjukdom) och zonulin (mest använd inom forskning) i avföring bland 189 personer.

För diagnosen ulcerös kolit sågs inte någon ökad risk bland dem som bott på adresser med förorenat vatten jämför med dem som aldrig bott på adress med förorenat dricksvatten.

För Crohns sjukdom liksom för ospecificerad inflammatorisk tarmsjukdom sågs en lätt ökad risk bland personer som enbart under perioden 1985-1994 men aldrig senare bott på adress med PFAS-förorenat dricksvatten. Däremot sågs inte någon ökad risk bland dem som vi bedömer har varit högst exponerade för PFAS, dvs hade bott på adress med förorenat dricksvatten under senare tidsperioder (1995-2004 eller 2005-2013).

Personer med högre halter av PFAS i blodet hade lägre grad av inflammation i tarmen, mätt med markörerna calprotectin och zonulin.

Den samlade bedömningen är därför att vi inte har kunnat påvisa att det finns ett orsakssamband mellan exponering för PFAS i dricksvattnet och en ökad risk för inflammatorisk tarmsjukdom.

Detta är en delstudie inom Ronneby PFAS Research Program (pfas.blogg.lu.se).

Vetenskaplig publikation

Yiyi Xu, Ying Li, Kristin Scott, Christian Lindh, Kristina Jakobsson, Tony Fletcher, Bodil Ohlsson, Eva M Andersson. **Inflammatory bowel disease and biomarkers of gut inflammation and permeability in a community with high exposure to perfluoroalkyl substances through drinking water.** Environmental Research 2019, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108923>

Exponering för perfluorerade ämnen (PFAS) i Ronneby

I december 2013 upptäcktes höga halter av högfluorerade ämnen (med samlingsbeteckning PFAS) i ett av de två kommunala vattenverken i Ronneby, en kommun med 28 000 invånare. I vattnet fanns höga halter av framförallt ämnena PFOS och PFHxS. Det förorenade vattenverket försörjde ca 1/3 av hushållen, främst i den östra delen av kommunen. Källan till föroreningen var brandskum som använts sedan mitten av 1980-talet vid en brandövningsplats på ett flygfält, cirka 2 km från vattenverket. När föroreningen upptäcktes började man omedelbart distribuera rent vatten till alla hushåll. Vattnet i enskilda brunnar i området testades också, och visades ha låga halter av PFAS.

PFAS-ämnena, som först började tillverkas under 1940-talet, är extremt beständiga mot all nedbrytning. De används i en mängd olika sammanhang, och finns numera spridda överallt i naturen. Människor exponeras via föda och inomhusmiljö, men i områden där grundvattnet har förorenats från produktionsanläggningar och från användning av vissa typer av brandskum kan dricksvatten ge ett stort extra tillskott. Många av PFAS-ämnena lämnar kroppen mycket långsamt, och i genomsnitt tar det 3 till 5 år innan halten i kroppen av ämnena PFOS och PFHxS sjunkit till hälften efter avslutad tillförsel. De som regelbundet har druckit förorenat vatten i Ronneby kommer därför att ha förhöjda halter i kroppen under mycket lång tid framåt.

Under perioden 2014-2015 erbjöds alla invånare i Ronneby att ta blodprov för bestämning av PFAS-halter i kroppen (Tabell 1). De, som någon gång bott på adresser med PFAS-förorenat kranvatten, hade mycket högre halter av flera olika PFAS-ämnena än de som alltid bott på adresser med rent vatten. Även grannkommunen Karlshamn togs blodprover. Där var halterna bland vuxna klart lägre, i nivå med vad man vanligen ser i svensk allmänbefolkning.

Förorenat dricksvatten		Rent dricksvatten	
Analys/Undersökning av	Resultat	Analys/Undersökning av	Resultat
Perfluorpentansyra (PFPeA) (1)	38	Perfluorpentansyra (PFPeA) (1)	10
Perfluorhexansyra (PFHxA) (1)	320	Perfluorhexansyra (PFHxA) (1)	3,6
Perfluorheptansyra (PFHpA) (1)	32	Perfluorheptansyra (PFHpA) (1)	1,4
Perfluoroktansyra (PFOA) (1)	100	Perfluoroktansyra (PFOA) (1)	1,0
Perfluornonansyra (PFNA) (1)	<1	Perfluornonansyra (PFNA) (1)	<1
Perfluordekansyra (PFDA) (1)	<1	Perfluordekansyra (PFDA) (1)	<1
Perfluorundekansyra (PFUnA) (1)	<10	Perfluorundekansyra (PFUnA) (1)	<10
Perfluordodekansyra (PFDoA) (1)	<10	Perfluordodekansyra (PFDoA) (1)	<10
Perfluorbutansulfonat (PFBS) (1)	130	Perfluorbutansulfonat (PFBS) (1)	<2,6
Perfluorhexansulfonat (PFHxS) (1)	1700	Perfluorhexansulfonat (PFHxS) (1)	4,6
Perfluorheptansulfon (PFHpS) (1)	60	Perfluorheptansulfon (PFHpS) (1)	<1
Perfluoroktansulfonat (PFOS) (1)	8000	Perfluoroktansulfonat (PFOS) (1)	27

Figur 1: Halter av olika PFAS-ämnena (ng/l) i utgående dricksvatten den 10 december 2013 från de två vattenverken i Ronneby kommun.

Tabell 1: Serumhalter av PFAS-ämnerna bland deltagare i öppen provtagning i Ronneby 2014-2015 och i Karlshamn 2016.

		PFOS (ng/ml)	PFHxS (ng/ml)	PFOA (ng/ml)
Har någon gång 1985-2013 bott på adress i Ronneby med förorenat dricksvatten Antal deltagare: 2347	Median	225	194	13
	p5 - p95 ^a	26 - 774	19 - 766	2 - 39
Har aldrig bott på adress i Ronneby med förorenat dricksvatten Antal deltagare: 605	Median	45	37	4
	p5 - p95 ^a	5 - 303	1,5 - 284	1 - 18
Bott i Karlshamn, aldrig i Ronneby Antal deltagare: 205	Median	4	0,8	1,5
	p5 - p95 ^a	1,7 - 11	<0,5 - 28	0,7 - 3,4

^a p5=5:e percentilen, p95=95:e percentilen

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)

Inflammatorisk tarmsjukdom (inflammatory bowel disease, IBD) ökar i västvärlden och årligen insjuknar ca 10 000 svenskar. Prevalensen i Sverige uppskattas till ca 0,65%, dvs ca 6 av 1000 personer har en sådan sjukdom. IBD delas in i Crohns sjukdom, ulcerös kolit, och oklassificerad kolit. Patienterna insjuknar ofta vid 15-40 års ålder, och har vanligtvis perioder av symptom omväxlande med långa perioder utan symptom. Orsakerna är i stort okända, men miljöfaktorer, obalans i tarmflora och ärftliga faktorer tros kunna bidra till en kronisk inflammation i tarmens slemhinna. Sjukdomarna behandlas oftast med läkemedel eller ibland, t ex vid komplikationer eller tarmcancer, med kirurgi, varvid en del av tarmen tas bort.

Ulcerös kolit drabbar främst tjocktarmen och ändtarmen. Vanliga symptom är diarré, med blod och slem i avföringen. Varje år nyinsjuknar ca 1000 personer i Sverige.

Crohns sjukdom drabbar främst tunntarmen och första delen av tjocktarmen, som blir inflammerade. Vanliga symptom är buksmärta och diarré. Varje år nyinsjuknar ca 750 personer i Sverige.

Ospecificerad kolit är den vanligaste diagnosen – dvs en sjukdomsbild med tarmbesvär och tecken på en inflammerad tarm, men inte någon typisk bild som vid Crohn eller ulcerös kolit.

IBD och PFAS – vad vet man sedan tidigare?

PFAS-ämnerna är mycket ytaktiva. Därför har man misstänkt att PFAS, som hamnat i mag-tarmkanaler via föda och vatten, skulle kunna påverka tarmslemhinnan negativt, så att dess barriärfunktion mellan tarminnehåll och kroppens inre försämras. Det skulle i sin tur kunna leda till en obalans mellan bakteriefloran i tarmen och kroppens immunologiska försvar, och på detta sätt kunna bidra till att en inflammatorisk tarmsjukdom utvecklas.

Det finns dock hittills inte många vetenskapliga studier som har undersökt om så är fallet.

I en stor studie i USA, som omfattade personer som exponerats för PFOA i dricksvattnet under lång tid (ofta kallad C8-studien), fann man en ökad förekomst av diagnosen ulcerös

kolit bland dem med högst exponering¹. Man såg inte någon ökad risk för Crohns sjukdom, och inte heller någon ökad risk för andra inflammatoriska sjukdomar såsom reumatoid artrit. I en annan studie påvisades högre halter av PFAS-ämnena i blodet hos patienter med ulcerös kolit än hos friska personer².

Studierna i Ronneby

Vi har undersökt om det finns ett samband mellan exponering för PFAS i dricksvatten i Ronneby och IBD på två helt olika sätt. Vi har använt patientregistret från svenska sjukhus för att identifiera alla som varit folkbokförda i Ronneby mellan 1980 och 2013, och som har fått en IBD-diagnos. Vi har också undersökt om det finns en ökad förekomst av inflammationsmarkörer, som brukar användas i sjukvården för diagnos av IBD, bland personer med förhöjda halter av PFAS i blodet.

IBD-diagnos

För att undersöka om det PFAS-förorenade dricksvattnet har lett till ökad förekomst av inflammatorisk tarmsjukdom genomfördes en stor registerstudie. Alla personer som någonsin folkbokförts i Ronneby under perioden 1980-2013 ingick (33 218 män, 29 856 kvinnor). Bostads- och arbetsplatsadresser erhöles årsvis från SCB och länkades till information om dricksvattensdistribution från Ronneby Miljö och Teknik AB. Information om sjukdomsförekomst fram till och med år 2013 hämtades ur de nationella patientregistren: slutenvård från 1987, öppen vård på sjukhus från 2002, samt dödsorsaker från 1985. Inga uppgifter om diagnoser inom primärvården inkluderades, eftersom registerdata endast fanns från 2011 och framåt.

Syftet var att undersöka om de 16 150 personer, som någon gång under perioden 1985-2013 bott eller arbetat på Ronneby-adresser med PFAS-förorenat vatten, hade insjuknat i inflammatorisk tarmsjukdom i högre utsträckning än 46 924 personer som aldrig hade registrerats på dessa adresser. Vid de statistiska analyserna togs hänsyn till kön, ålder och kalenderår för insjuknande.

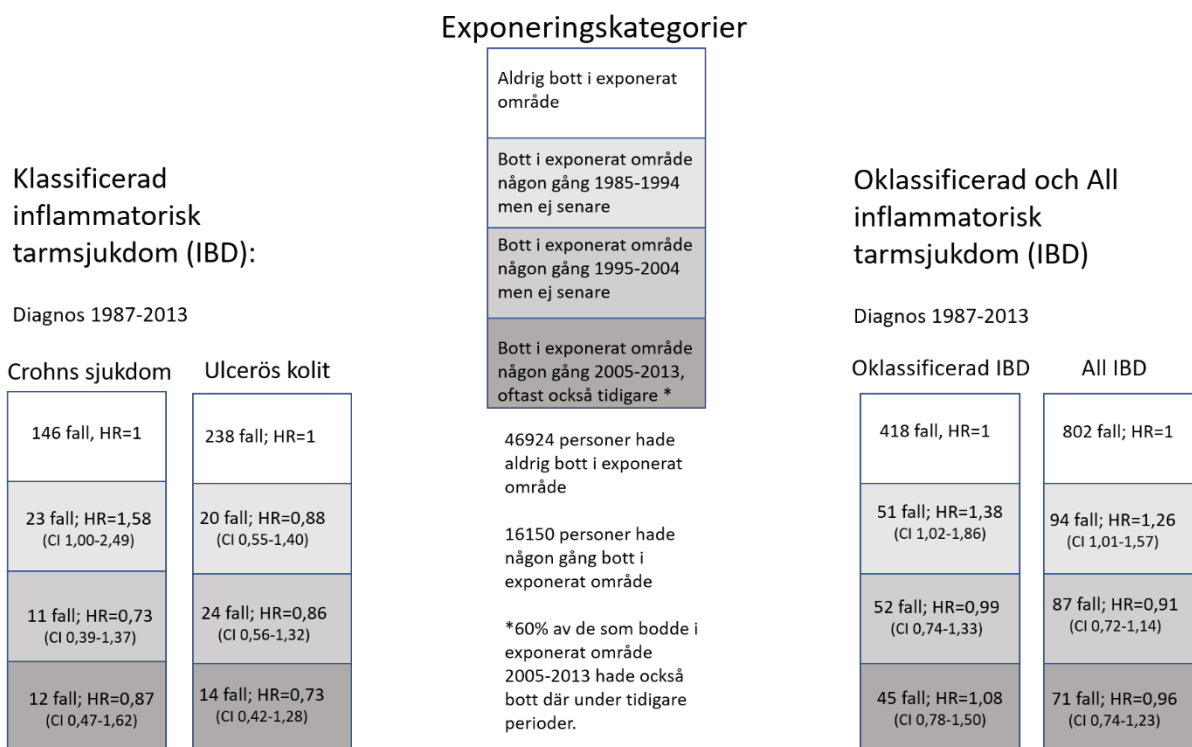
Resultat

Ulcerös kolit var snarast mindre vanligt bland dem som bott på adress med förorenat vatten, jämfört med dem som alltid haft adress med rent vatten.

För **Crohns sjukdom** liksom för **ospecificerad IBD** sågs en liten ökad risk bland de som någon gång innan 1995 (men inte därefter) bott på adresser med PFAS-förorenat vatten. Däremot sågs ingen ökad risk bland dem som bedömdes ha haft högst exponering, dvs bott på förorenad adress någon gång under perioden 2005-2013, oftast också under lång tid dessförinnan.

¹ Steenland K, et al (2013) Environ Health Perspect 121(8):900-5, <https://doi.org/10.1289/ehp.1206449>

² Steenland K, et al (2018) Environ Research 165: 317-321, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.05.007>



Figur 2. Förekomst av inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), klassificerad som Crohns sjukdom, ulcerös kolit, oklassificerad inflammatorisk tarmsjukdom, samt all IBD, bland personer som varit folkbokförda i Ronneby 1980-2013. Sjukdomsrisk uttrycks som hazard ratio (HR), i relation till den observerade risken bland dem som aldrig bott på adress med förorenat vatten. HR=2 innebär således en fördubblad risk. Osäkerheten i riskuppskattningen anges som 95 % konfidensintervall (CI).

Biomarkörer för IBD

Förhöjda nivåer av ett protein som kallas calprotectin i avföringen signalerar förekomst av inflammation, sår eller tumör i tarmen, men säger inget om den underliggande orsaken. För personer med IBD brukar man göra upprepade analyser av calprotectin för att följa hur aktiv inflammationen är. Det är en vanlig förekommande klinisk undersökning.

Zonulin är ett annat protein, som man kan analysera i avföring. Förhöjd halt anses främst vara associerad med sämre barriärfunktion i tarmen. Bestämning av halten av zonulin är inte en vanlig klinisk undersökning, utan används främst i forskningssammanhang.

För att undersöka förekomst av inflammation i tarmslemhinnan analyserade vi halten av calprotectin och zonulin i avföringen bland 189 personer mellan 4 och 83 år, som antingen bott i Ronneby någon period mellan 1985 och 2013, eller i grannkommunen Karlshamn

Resultat

Studien visade att personer med höga halter av PFAS-ämnen i blodet, hade låga nivåer av **calprotectin**, det vill säga att höga PFAS-halter var associerade med lägre grad av tarminflammation. För **zonulin** sågs inget tydligt samband med PFAS.

Reflexioner

Vår registerstudie är unik på så sätt att den innefattar en stor grupp människor med mycket varierande exponering, allt ifrån låga halter till mycket höga halter av en rad olika PFAS-ämnen. Till skillnad mot en stor studie i USA, den så kallade C8-studien, är invånarna i Ronneby främst exponerade för ämnena PFOS och PFHxS, medan den amerikanska studien främst avser ämnet PFOA. Studien är vidare unik genom att den utgår från registerinformation om läkardiagnosticerad inflammatorisk tarmsjukdom. Inte heller finns det någon tidigare studie av PFAS-exponerade där man använt en vanlig klinisk markör för inflammation i tarmslemhinnan.

Den största osäkerheten i registerstudien gäller graden av exponering, som i nuläget bygger på adressdata och vattendistributionsdata. Vi har använt information om under vilken tidsperiod (1985-1994, 1995-2004 eller 2005-2013) som personerna varit folkbokförda på adresser som fick vatten från det förorenade vattenverket. Jämförelser mellan adressdata och serumhalter av olika PFAS-ämnen i blodprovstudien visar dock att den grova indelningen utifrån tidsperioder är rimlig. På gruppnivå finns tydliga haltskillnader, med högsta halter i gruppen med sen exponering. Vi menar därför att den grova indelningen i exponeringsgrupper är rimlig.

För diagnosen ulcerös kolit sågs inte någon ökad risk bland dem som bott på adresser med förorenat vatten jämför med dem som aldrig bott på adress med förorenat dricksvatten.

För Crohns sjukdom liksom för ospecificerad inflammatorisk tarmsjukdom sågs en lätt ökad risk bland personer som enbart under perioden 1985-1994 men aldrig senare bott på adress med PFAS-förorenat dricksvatten. Däremot sågs inte någon ökad risk bland dem som vi bedömer har varit högst exponerade för PFAS, dvs hade bott på adress med förorenat dricksvatten under senare tidsperioder.

Personer med högre halter av PFAS i blodet hade lägre grad av inflammation i tarmen, mätt med markörerna calprotectin och zonulin.

Den samlade bedömningen är därför att vi inte har kunnat påvisa att det finns ett orsakssamband mellan exponering för PFAS i dricksvattnet och en ökad risk för inflammatorisk tarmsjukdom. För Crohns sjukdom överensstämmer våra fynd med C8-studien - ingen ökad risk påvisades i någondera studien. För ulcerös kolit är resultaten olika - i C8-studien med exponering för PFOA som var något högre än i Ronneby fanns en ökad risk medan det i Ronneby med exponering för såväl PFOS, PFHxS och PFOA inte fanns någon riskökning.

DE SENAST UTGIVNA RAPPORTERNA från Arbets- och miljömedicin i Göteborg

Rapport 2019:2

Sömnstörning av stömljud från tågtrafik i tunnel

Författare: Ögren M, Sandström L, Jerson T, Persson Waye K

Rapport 2019:1

Sköldkörtelsjukdom i Ronneby

Författare: M Andersson E, Scott K, Xu Y, Li Y, S Olsson D, Fletcher T, Jakobsson K

Rapport 2017:5

En rapport om studiemiljö, stress och hälsa bland Sahlgrenska akademins studenter

Författare: Söderberg M, Wastensson G, Eriksson H, Torén K

Rapport 2017:4

The Importance of Low Frequency Masking on Auditory Perception. Literature Review.

Författare: Kalafata S, Persson Waye K

Rapport 2017:3

Hälsopåverkan av lågfrekvent buller inomhus

Författare: Persson Waye K, Smith M, Ögren M

Rapport 2017:2

Technical Report – Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water

Författare: Li Y, Musc D, Scott K, Lindh C, Tallving P, Fletcher T, Jakobsson K

Rapport 2017:1

Airdrome Aviation Safety Climate Questionnaire (ADASCQ). Utveckling av enkätinstrument för att mäta organisationsklimat för hög flygsäkerhet vid flygplatsarbete.

Författare: Törner M, Pousette A, Vega-Matuszczyk J, Björk K

Rapport 2015:1

Hälsa och framgång! Organisationsklimat för hälsa, säkerhet, innovation och effektivitet. Slutrapport. Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

Författare: Törner M, Pousette A, Larsman P, Eklöf M, Hemlin S.

Rapport 2014:2

Jämförelse av fysiologisk respons vid exponering för buller eller vibrationer

Författare: Smith M, Ögren M, Persson Waye K

Rapport 2014:1

Sammanfattningar av projektarbeten. Behörighetsutbildning i försäkringsmedicin 2013

Författare: Kursdelatagare (Se GUPEA och fulltext PDF)

Rapport 2013:2

Olägenheter till följd av petrokemisk industri i Stenungsund 2012

Författare: Gidlöf-Gunnarsson A, Barregård L

Första rapporten gavs ut 2010.

Utgiven av Arbets- och miljömedicin i Göteborg

2019-12-16

ISBN 978-91-86863-17-3

© Göteborgs universitet & Författarna

amm@amm.gu.se

031-786 6300

GU rapporter, Box 414, 405 30 Göteborg

Hemsidor: www.amm.se och gupea.ub.gu.se/handle/2077/34412