

Persistente fluorforbindelser reducerer immunfunktionen

Carsten Heilmann¹, Lise Jensen¹, Pal Weihe², Flemming Nielsen³, Lisbeth E. Knudsen⁴, Esben Budtz-Jørgensen⁴, Kåre Mølbak⁵ & Philippe Grandjean^{3,6}

STATUSARTIKEL

- 1) BørneUngeklivnikken, Rigshospitalet
- 2) Afdelingen for Arbejdsmedicin og Folkesundhed, Færøernes Sygehusvæsen
- 3) Afdeling for Miljømedicin, Syddansk Universitet
- 4) Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
- 5) Statens Serum Institut
- 6) Harvard School of Public Health

Ugeskr Læger
2014;176:V09130572

Visse industrielt fremstillede stoffer er svært nedbrydelige, *persistant organic pollutants* (POP) spredes globalt og kan give kroniske skadevirkninger hos dyr og mennesker. Blandt disse stoffer er de perfluorerede forbindelser, *perfluorinated compounds* (PFC), som har været i produktion i godt 60 år, men endnu ikke har været grundigt undersøgt for toksiske effekter [1]. I de senere år er der kommet fokus på immunsystemet som målorgan for POPs [2, 3], og for få år siden blev det klart, at PFC kan skade visse immunfunktioner [4].

PFC-forbindelser har nyttige vand- og fedtskyende egenskaber og anvendes derfor i stort omfang til imprægnering af fødevareremballage og tekstiler og til slip let-belægninger på køkkenudstyr [1]. Vi er alle udsat for PFC til dels via husstøv, og forbindelserne findes i målelige mængder i blodet hos de fleste mennesker [5]. De vigtigste PFC har biologiske halveringstider på 3-4 år, og fluorstofferne kan passere placenta og udskilles i modermælk [1].

Først for få år siden påvist det i dyreforsøg, at PFC, især perfluorooktansyre (PFOA), kan have toksiske virkninger på immunsystemet [2]. Hyppigst blev immunglobulin M-responset anvendt på injektion af færeerythrocytter. Hvis gravide mus udsattes for PFC,

var deres unger efterfølgende ikke i stand til i normalt omfang at danne antistoffer [6]. Negative effekter er påvist både for PFOA og for perfluorooktansulfonsyre (PFOS) ved S-koncentrationer svarende til dem, som kan findes hos mennesker med høj eksponering [7].

FÆRØSKE FØDELSKOHORTER

En dansk-færøsk forskergruppe har systematisk samlet prøver fra kohorter af færøske mødre og børn med det formål at undersøge forskellige miljøgiftes virkning. Færøerne er specielt velegnet til kohorteundersøgelser, idet øerne bebos af en relativt homogen befolkning på omkring 48.000 indbyggere. Kosten har et relativt højt indhold af fisk og især tidligere også af hvalkød og -spæk; mens nogle færinger spiser meget traditionel kost, gør andre det kun sjældent. For miljøgifte som PFC, der ophobes i marine fødekæder, er kosten derfor en vigtig eksponeringskilde. Dermed er Færøerne særlig velegnet til undersøgelser af marine kontaminanternes sundhedsmæssige betydning [8]. Prospektive undersøgelser af færøske fødselskohorter har givet anledning til ny indsigt i toksiske effekter af PFC-eksponering.

Ud fra erfaringerne med gængse dyremodeller synes produktionen af antistoffer mod antigener i almindelige vacciner at være velegnede til studier af immunsystemets funktioner [2]. Ved vaccination gives der en standardiseret mængde antigen til børn i samme alder. Difteri- og tetanustoksoider (DT og TT) er begge T-celle-stimulerende antigener, og produktionen af antistof afspejler derfor samspillet mellem antigenpræsentation, T-lymfocytfunktion og B-cellefunktion.

Børnevaccinationsprogrammet på Færøerne svarer til det danske, og alle børn får de samme vacciner fra Statens Serum Institut, dvs. tre grundvaccinationer i det første år samt en booster ved femårsalderen (Figur 1).

IMMUNTOKSICITET MÅLT HOS BØRN

Påvirkningen af immunsystemet varierer med tidspunktet for udsættelsen. Vi har tidligere påvist, at eksponering for polyklorerede bifenylter (PCB) i fosterlivet og neonatalt havde en negativ virkning på



Perfluorerede stoffer benyttes til overfladebehandling af pizzabakker og andre former for indpakning af fødevarer.

immunfunktionen [9]. Præ- og postnatal udsættelse for PCB blev vurderet ud fra indholdet af PCB i serum fra de gravide mødre og i modermælken. Antistoffer mod DT og TT blev målt i to grupper børn ved 18-månedersalderen (119 børn) og ved syvårsalderen (129 børn). Antistof mod DT ved 18-månedersalderen faldt med godt 24% ($p = 0,04$) for hver fordobling af PCB-eksponeringen. Denne effekt var dog ikke tydelig blandt de syvårige, mens derimod TT-antistof på dette tidspunkt viste en klar negativ sammenhæng med moderens S-PCB-koncentration under graviditeten. Den perinatale PCB-eksponering er således af afgørende betydning for det nedsatte antistofrespons også senere i barnealderen.

I en senere fødselskohorte fulgtes 587 børn ved undersøgelser i alderen fem og syv år. Her fandt vi, at koncentrationen af DT-antistof ved femårsalderen (før boostervaccine) var negativt relateret til PCB-koncentrationerne i modermælk og i serum ved 18-månedersalderen. Antistoffer mod begge toksoider fra prøver taget ved syvårsalderen viste også negativ sammenhæng med PCB-koncentrationen, og den var stærkest for eksponering ved 18-månedersalderen [10]. Her var faldet omkring 20% for hver fordobling af PCB-eksponeringen. Ved forhøjet PCB-koncentration i serum sås også en øget risiko for, at barnets antistofkoncentration lå under det klinisk beskyttende niveau. Immunsystemets udvikling i småbørnsalderen synes således at være specielt udsat for en negativ effekt af PCB-udsættelse. Disse fund er i overensstemmelse med eksperimentelle og andre epidemiologiske resultater, hvilket støtter undersøgelsens validitet [2].

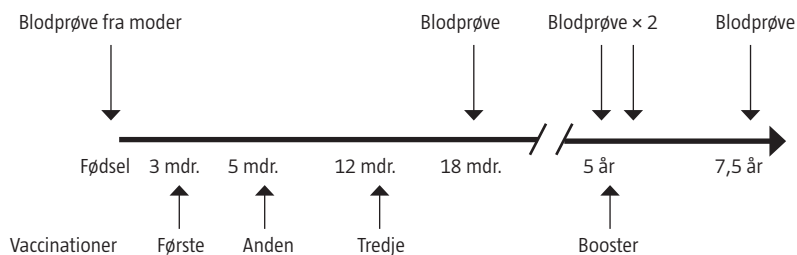
FLUORSTOFFERS IMMUNTOKSICITET

Fokus skiftede derefter til PFC, og vi målte igen de DT- og TT-specifikke antistoffer før og efter femårsvaccinationen og ved syvårsalderen. PFC var til stede i målelige mængder i alle blodprøver, og PFOS og PFOA var de primære forbindelser. Vi fokuserede på PFC-koncentrationen i serum fra moderen kort før fødslen og i serum fra børnene i femårsalderen.

PFOS-koncentrationen i mødrenes serum viste negativ sammenhæng med antistofkoncentrationen hos børnene ved femårsalderen, idet en fordobling af koncentrationen af PFC var associeret med en reduktion i DT-antistof på knap 40%, altså omkring dobbelt så kraftig en effekt som for PCB [11]. PFC-koncentrationen i børnenes serum ved femårsalderen viste de stærkeste negative sammenhænge med antistofkoncentrationerne ved syvårsalderen (Figur 2). Ved en samlet analyse af data sås en fordobling af PFC-koncentrationen i børnenes serum ved femårsalderen at medføre en reduktion på knap 50% i antistofkon-

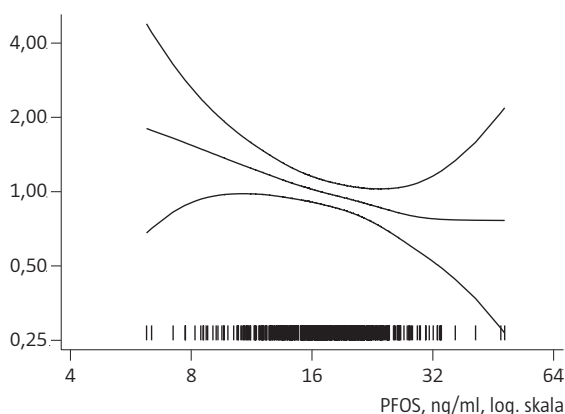
FIGUR 1

Prøvetagning i forhold til rutinemæssige vaccinationer hos de undersøgte børn.



FIGUR 2

DT-antistof, IU/ml, log. skala



Sammenhæng mellem serumkoncentrationerne af hhv. perfluoroktansulfonsyre (PFOS) i femårsalderen og specifikt antistof mod difteri (DT) i syvårsalderen.

centrationen. Endvidere var en fordobling i PFOS- og PFOA-koncentrationen ved femårsalderen forbundet med odds ratios på 2,4-4,2 for at komme under et beskyttende antistofindhold på 0,1 IE/ml ved syvårsalderen. Disse sammenhænge er meget stærkere end nogen kendte påvirkninger på nær sjældne arvelige sygdomme og hiv-infektion.

EKSPONERING FOR FLUORSTOFFER I DANMARK

For at vurdere eksponeringen for PFC i Danmark undersøgte 18 måneder gamle børn, alle født på Rigshospitalet (51 piger og 50 drenge). Alle børn var født til terminen og var raske på undersøgelsestidspunktet. De fleste børn boede i Københavns centrum, enkelte var fra Storkøbenhavn. Som led i et EU-koordineret biomonitoreringsprogram [12] blev blodprøver desuden indsamlet fra 143 mødre og 116 børn i alderen 6-11 år fra Gentofte og Viby Sjælland. Resultaterne er angivet i Tabel 1. Ved sammenligning med niveauerne fra den færøske fødselskohorte skal det tages i betragtning, at eksponeringen for PFOS i de senere år er faldet [13]. De fundne koncentrationer viser omtrent samme forhold i Danmark og Færøerne,



TABEL 1

Serumkoncentrationer af de to vigtigste fluorstoffer: perfluorooktansulfonsyre (PFOS) og perfluorooktansyre (PFOA), for forskellige persongrupper i Danmark og Færøerne. Koncentrationerne er angivet i ng/ml.

Person-gruppe	n	Periode	PFOS		PFOA	
			gennemsnit	95-percentil	gennemsnit	95-percentil
<i>Danmark</i>						
18 mdr.	101	2009-2010	10,5	20,9	6,4	13,0
6-11 år	118	2011	9,0	16,3	3,2	5,3
Mødre	143	2011	8,3	17,3	1,8	3,5
<i>Færøerne</i>						
5 år	558	2003-2005	17,7	28,3	4,3	6,9
Gravide	618	1998-2000	28,5	43,5	3,4	5,6

hvilket er i overensstemmelse med stoffernes globale forekomst i omgivelser og forbrugerprodukter [1].

FOREBYGGELSE

De beskrevne undersøgelser har vist, at udsættelse for persistente forureningsstoffer kan reducere immunresponsen på vaccination med DT og TT hos børn. Mens PCB først og fremmest hæmmer immunresponsen i perinatalperioden og derfor formodes at virke toksisk på thymus, medfører PFC en mere direkte reduktion af antistofniveauet.

Immuntoksiciteten har betydning for vurderingen af risici ved eksponering for PFC. Vi har ud fra gængse anbefalinger beregnet den såkaldte *benchmark dose level*, som anvendes til at beregne omtrentlige grænseværdier for PFC-eksponering. Udtrykt i S-koncentrationer viser vores beregninger, at eksponeringen for PFOS ikke bør lede til en S-koncentration over 0,13 ng/ml, mens den for PFOA ikke bør være over 0,03 ng/ml [14]. De eksisterende grænseværdier er 100-1.000 gange højere end dette niveau. Det ses også af tallene i Tabel 1, at eksponeringen i Danmark og Færøerne i betydelig grad kan overskride den ønskede maksimale S-koncentration.

Vaccination er en hjørnesten i moderne sygdomsforebyggelse, men vaccinesvigt vides at forekomme trods et fuldt ud gennemgået vaccinationsprogram. Måske indgår forureningsstoffer som delvis forklaring. Forurening med POP kan øge forekomsten af børn, der ikke er fuldt beskyttede af de rutinemæssige børnevaccinationer. Dels sker der en nedsat immunitet for den enkelte, dels kan flokimmuniteten blive nedsat, så der opstår mulighed for en epidemi på trods af høj deltagelse i vaccinationerne. Nedsat immunfunktion kan også medføre øget forekomst af gængse infektioner, såsom forkølelse og influenza, der måske endda kan få et mere alvorligt forløb. Selv



FAKTABOKS

Perfluorerede organiske forbindelser er vand- og smudsafvisende og har derfor meget bred anvendelse, men de er svært nedbrydelige og ophobes derfor i kroppen og i miljøet.

Udsættelse for disse stoffer har en negativ virkning på immunforsvaret i dyremodeller, og der er nu påvist nedsat antistofrespons over for vacciner i børnevaccinationsprogrammet.

En immuntoksisk påvirkning kan have betydning for bekæmpelse af infektionssygdomme generelt og nødvendiggør en dybere forståelse af immunsystemets sårbarhed for eksterne påvirkninger.

De perfluorerede stoffer er ikke blevet grundigt undersøgt inden igangsættelse af deres anvendelse, men selv i dag undersøges hverken nye eller eksisterende kemikalier for immuntoksiske egenskaber.

mindre immunhæmmende påvirkninger kan tænkes at påvirke forløbet ved kroniske infektioner og tilstande, såsom hiv, tuberkulose, malaria, cancer, transplantation, immunsupprimerende behandling, præmaturitet og seniet [3].

Mens PCB blev forbudt allerede i 1970'erne og nu findes i mindskede mængder i kosten, er produktionen af PFC først for nylig blevet begrænset. Da PFC aldrig har været genstand for systematisk testning for skadelige virkninger, er den nylige opdagelse af immuntoksiske effekter et udtryk for, at kontrollen med industrielt fremstillede kemikalier er utilstrækkelig. Om end PFC efter den nye EU-lovgivning om kemikalier skal gennemgå testning, er der fortsat ingen krav om testning for immunskeader. PFOS er for nylig sat på Stockholmkonventionens liste over særligt farlige stoffer, men persistensen betyder, at disse stoffer vil vedblive at findes i omgivelserne og i blodbanen i mange år fremover.

Der er først for nylig gennemført målinger i Danmark af befolkningens udsættelse for PFC, godt ti år efter de første undersøgelser i udlandet. Den utilstrækkelige testning af industrikemikalier har i dette tilfælde ført til overraskende fund af alvorlig påvirkning af immunfunktionen hos børn, hvilket har mulige konsekvenser for beskyttelsen af vacciner i Danmark. De gennemførte målinger af PFC i blodprøver viser, at danskere er udsat for disse stoffer i mængder, som har negative konsekvenser. Disse resultater bør føre til overvejelser om dels beskyttelsen mod utilstrækkeligt testede kemikalier, dels bedre overvågning af de stoffer, som befolkningen udsættes for.

KORRESPONDANCE: Philippe Grandjean, Afdeling for Miljømedicin, Syddansk Universitet, J.B. Winsløvsvej 17A, 5000 Odense C. E-mail: pgrand@sdu.dk

ANTAGET: 5. december 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTEK.DK: 24. februar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriften.dk

LITTERATUR

1. Lindstrom AB, Strynar MJ, Libelo EL. Polyfluorinated compounds: past, present, and future. *Environ Sci Technol* 2011;45:7954-61.
2. Dietert RR. Role of developmental immunotoxicity and immune dysfunction in chronic disease and cancer. *Reproduct Toxicol* 2011;31:319-26.
3. Heilmann C. Environmental toxicants and susceptibility to infection. I: Dietert RR, Luebke RW, red. *Immunotoxicity, immune dysfunction, and chronic disease*. New York: Springer, 2012:389-98.
4. DeWitt JC, Peden-Adams MM, Keller JM et al. Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments. *Toxicol Pathol* 2012;40:300-11.
5. Calafat AM, Kuklennyk Z, Reidy JA et al. Serum concentrations of 11 polyfluoroalkyl compounds in the U.S. population: data from the national health and nutrition examination survey (NHANES). *Environ Sci Technol* 2007;41:2237-42.
6. Keil DE, Mehlmann T, Butterworth L et al. Gestational exposure to perfluorooctane sulfonate suppresses immune function in B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 2008;103:77-85.
7. Peden-Adams MM, Keller JM, Eudaly JG et al. Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci* 2008;104:144-54.
8. Weihe P, Steuerwald U, Taheri S et al. The Human Health programme in the Faroe Islands 1985-2001 I: Deutch B, Hansen JC, red. *AMAP Greenland and the Faroe Islands 1997-2001*. København: Miljøministeriet, 2002.
9. Heilmann C, Grandjean P, Weihe P et al. Reduced antibody responses to vaccinations in children exposed to polychlorinated biphenyls. *PLoS Med* 2006;3:e311.
10. Heilmann C, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F et al. Serum concentrations of antibodies against vaccine toxoids in children exposed perinatally to immunotoxicants. *Environ Health Perspect* 2010;118:1434-8.
11. Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E et al. Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 2012;307:391-7.
12. Becker K, Seiwert M, Casteleyn L et al. A systematic approach for designing a HBM pilot study for Europe. *Int J Hyg Environ Health* 7. aug 2013 (epub ahead of print)
13. Kato K, Wong LY, Jia LT et al. Trends in exposure to polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: 1999-2008. *Environ Sci Technol* 2011;45:8037-45.
14. Grandjean P, Budtz-Jørgensen E. Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children. *Environ Health* 2013;12:35.

Rabdomyolyse

Joakim Cordtz

Rabdomyolyse (RM) er samlebetegnelse for tilstande med henfald af skeletmuskulatur uanset ætiologi. Tilstanden karakteriseres ved frigivelse af myoglobin og andre intracellulære bestanddele fra muskelcellerne til kroppens ekstracellulære kompartment. De vigtigste komplikationer i forbindelse med svær RM er elektrolyt- og syre-base-forstyrrelser og svigt af kredsløbs- og nyrefunktionen (*acute renal failure* (ARF)). Behandlingen er primært rettet mod at undgå eller dæmpe disse systemiske følgevirkninger.

Sigtet med denne statusartikel er at gennemgå de patofysiologiske mekanismer, der ligger til grund for spektret af følgevirkninger ved RM, herunder primært ARF. Principper for behandling og kontroverser i den forbindelse vil blive diskuteret.

FOREKOMST OG DEFINITIONER

Uagtet at der i litteraturen er enighed om den patofysiologi, begrebet RM dækker over, findes der ingen standardiserede diagnostiske kriterier [1]. I litteraturen er forhøjet kreatinkinase (CK)-koncentration i plasma det hyppigst anvendte kriterium, om end fastsættelsen af den kritiske koncentration varierer [2-4]. En skæringsværdi på fem gange den øvre referenceværdi (ca. 1.000 IE/l) er blevet foreslået [5]. Halveringstiden for myoglobin i plasma er væsentlig kor-

tere og mere varierende end halveringstiden for CK, hvorfor myoglobinkoncentrationen ikke egner sig som diagnostisk markør [6].

I et større observationsstudium med patienter i statinbehandling og matchede kontrolpersoner fandtes en rå incidensrate af RM – defineret som CK > 10 × øvre referenceværdi – på ca. 0,2 pr. 1.000 personår i begge grupper [4]. Hos patienter med svære traumer angives incidensen at være op til 85% [2, 7].

Den rapporterede incidens af ARF ved manifest RM spænder fra 4,7% til 94%, hvilket formentlig kan tilskrives forskelle i definitionerne af såvel RM som ARF [1].

ÆTIOLOGI OG PATOFYSIOLOGI

Principielt kan enhver skadelig påvirkning af skeletmuskulaturen føre til RM (**Tabel 1**). På cellulært niveau kan ødelæggelsen af muskelcellerne tænkes at være forårsaget af direkte skader på sarkolemma som en følge af mekaniske eller toksiske påvirkninger eller ved deplektion af intracellulær adenosintrifosfat; den præcise skademekanisme er dog i mange tilfælde ukendt, for eksempel ved RM, der er induceret af farmaka og toksiner. Uanset mekanismen er resultatet en ukontrolleret calciumflux i intracellulær rummet, hvilket gennem en kaskade af enzymaktivering med-



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Anæstesiologisk
Afdeling,
Roskilde Sygehus

Ugeskr Læger
2014;176:V11130695