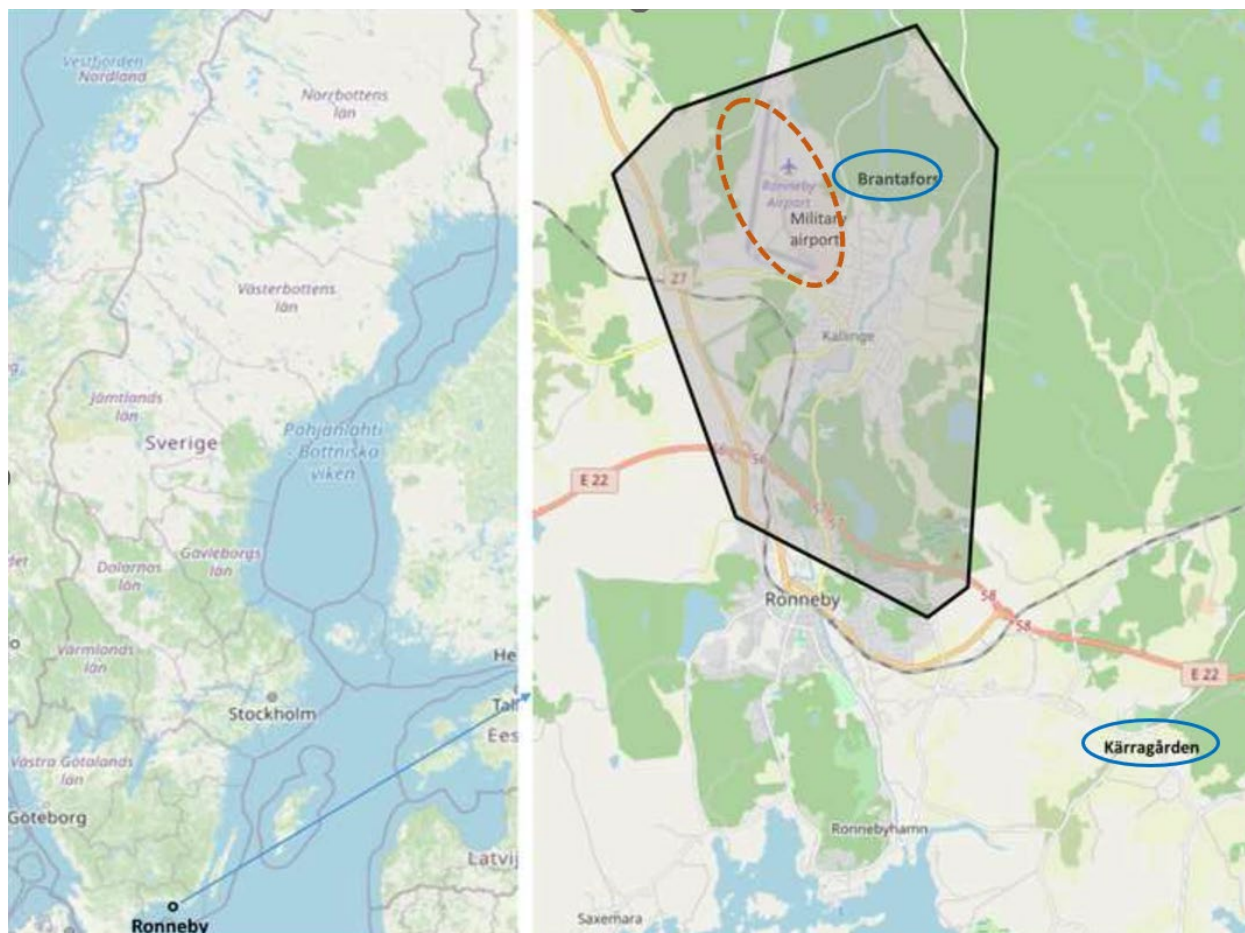


RAPPORT 2023-09-20

Ronneby PFAS Research Program

En sammanfattning av forskning 2014-2023



Redaktion:

Kristina Jakobsson, Sahlgrenska akademien, Institutionen för Medicin, Göteborgs universitet

Christel Nielsen, Institutionen för Laboratoriemedicin, Lunds universitet



UNIVERSITY OF
GOTHENBURG



LUND
UNIVERSITY

LONDON
SCHOOL of
HYGIENE
& TROPICAL
MEDICINE



Ronneby PFAS Research Program

En sammanfattning av forskning 2014 - 2023

Redaktion

Professor Kristina Jakobsson, Arbets-och miljömedicin, Institutionen för Medicin, Göteborgs universitet

Docent Christel Nielsen, Arbets-och miljömedicin, Institutionen för Laboratoriemedicin Lund, Lunds universitet

ISBN nummer 978-91-7876-180-7

Ronneby PFAS Research Program (RPRP)



Eva Andersson, Axel Andersson, Magdalena Levandowski, Christian Lindh, YiYi Xu, Annelise Blomberg
 Carina A Nilsson, Eva M Andersson, Christel Nielsen, Kristina Jakobsson, Tony Fletcher, Matilda Ebel, Erika Norén
 Carmela Miniscalco, Charlotte Stübner, Huiqi Li, Sofia Hammarstrand, Ying Li, Daniela Pineda



UNIVERSITY OF
GOTHENBURG



LUND
UNIVERSITY

LONDON
SCHOOL of
HYGIENE
& TROPICAL
MEDICINE



1

kristina.jakobsson@amm.gu.se

christel.nielsen@med.lu.se

tony.fletcher@lshtm.ac.uk

christian.lindh@med.lu.se

Innehåll

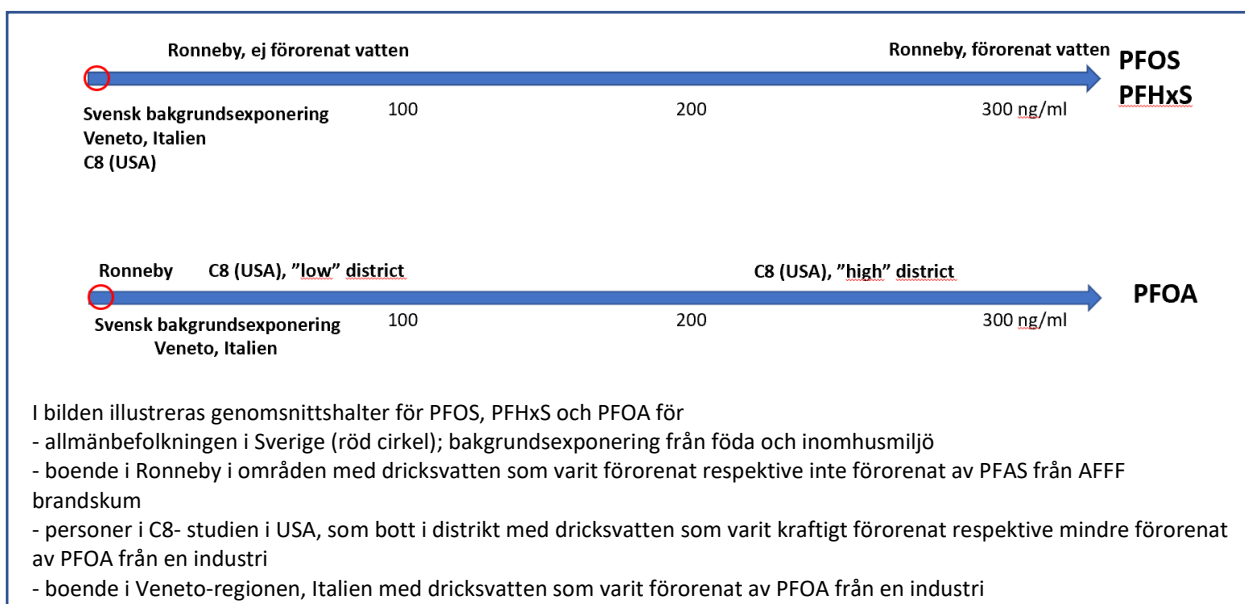
Sammanfattning.....	6
Inledning	8
Infrastruktur för forskning i Ronneby PFAS Research Program.....	8
Befolkningens modellerade exponering för PFAS	9
Befolkningens uppmätta exponering för PFAS	9
Databaser för registerstudier.....	10
Studerade grupper	10
Registeruppgifter om hälsa och sjukdom	10
Information från barnhälsovården i Blekinge.....	10
Biobank	10
Mor-Barn-kohorten och dess biobank.....	11
Epidemiologiska studier.....	12
Vetenskapliga publikationer i sammandrag	14
Exponeringsnivåer.....	14
PFAS-halter efter avslutad exponering för förorenat dricksvatten	15
Registerstudier – sjukdomsdiagnoser, alla åldrar.....	16
Cancer	16
Benskörhetsfrakturer	17
Gynekologiska sjukdomar	18
Graviditetskomplikationer	19
COVID-19 i Ronneby.....	20
Kombinerade studier (diagnosregister, läkemedelsförskrivning, biomarkörer)	21
Sköldkörtelsjukdom	21
Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)	22
Diabetes typ 2	23
Register- och journalstudier - barn	24
Födelsevikt	24
Amning	25
Språkutveckling	26
Biomarkörstudier – alla åldrar	27
Blodfetter	27
Antikropps bildning efter COVID-19-vaccinering.....	28
Epigenetiska markörer	29
Mor-Barn kohorten.....	30

Överföring av PFAS mellan mor och barn under graviditet och amning	31
Pågående och planerade studier	32
Modellering av historisk PFAS-exponering	32
Uppföljning i Mor-Barn-kohorten	32
Register- och journaldata - barn	32
Tillväxt	32
Neuropsykiatriska funktionsnedsättningar.....	32
Immunförsvar.....	32
Registerstudier – alla åldrar	33
COVID-19 i Blekinges befolkning.....	33
Hjärt-kärlsjukdom	33
Leverpåverkan – en register- och biomarkörstudie.....	33
Antikropssvar efter barnvaccination - en undersökning i fem svenska barnkohorter.....	33
Utsöndring av PFAS.....	33
Andra PFAS-studier med medverkan från forskargruppen	34
Andra PFAS-studier av relevans i Ronneby	35
Finansiering av forskning inom Ronneby PFAS Research Program	36

Sammanfattning

Det har nu gått snart tio år sedan det uppdagades att dricksvattnet i ett av vattenverken i Ronneby, som försörjde 1/3 av hushållen med dricksvatten, var mycket kraftigt förorenat av PFAS. Visserligen kunde rent vatten omedelbart kopplas in i vattenledningsnätet, men alla som under lång tid druckit det förorenade vattnet har fortfarande förhöjda halter av PFAS i kroppen och kommer att fortsätta ha det under lång tid framåt. Kvinnor med förhöjda halter av PFAS i kroppen kommer att föra över PFAS till sina barn under graviditet och amning.

Situationen i Ronneby är unik på flera sätt - dels var PFAS-halterna i vattnet mycket höga, särskilt för ämnena PFOS och PFHxS, dels fanns tydliga skillnader inom kommunen eftersom endast det ena av vattenverken hade kraftigt förorenat vatten. Detta, tillsammans med de goda möjligheterna till forskning i Sverige, har gjort det möjligt att studera hälsoeffekter av PFAS över ett mycket stort exponeringsintervall. För ämnet PFOA finns studier från USA med mycket hög exponering från dricksvatten (de s.k. C8-studierna). Majoriteten av alla epidemiologiska studier har däremot gjorts vid mycket lägre exponering och studier vid hög exponering för PFOS och PFHxS saknas helt.



Ett brett forskningsprogram för att undersöka hälsoeffekter av PFAS-exponeringen startade redan veckorna efter det att föroreningen hade blivit känd. I denna rapport sammanfattar vi resultatet av alla delstudier, som hittills genomförts, och beskriver den infrastruktur för fortsatt forskning som har byggts upp.

Våra resultat kan i vissa fall bekräfta tidigare fynd, observerade både vid bakgrundsnivåer och i C8-studierna med hög PFOA-exponering. Det gäller t ex förhöjda kolesterolhalter och ökad risk för njurcancer. Sådan samstämmighet stärker att det finns ett reellt orsakssamband med PFAS-exponeringen. Det verkar dock inte vara så att mångdubbelt högre exponering för PFAS har medfört en mångdubbelt högre risk.

I andra fall kan varken våra studier eller C8-studierna bekräfta fynd från olika bakgrundsexponerade grupper. Det gäller t ex påverkan på sköldkörtelhormoner och barns födelsevikt. Ett annat exempel där samstämmighet saknas är att tidigare forskning visat att barns antikroppssvar efter vaccinationer nedsätts av PFAS, medan vi bland vuxna med mycket hög PFAS-exponering inte kunde se någon sådan effekt.

Men vi har också funnit förhöjda risker för flera olika tillstånd, där det tidigare bara funnits begränsade och motstridiga resultat – det gäller t ex ökad risk för benskörhetsfrakturer, diabetes, kvinnosjukdomen PCOS samt en ökad förekomst av språkstörningar hos barn. Detta är observationer, som behöver bekräftas i fler studier.

Hög exponering för PFAS och hälsoeffekter i Ronneby

Vanliga tillstånd:

Vi har hittat en ökad förekomst av diabetes typ 2
 Vi har hittat en ökad risk för frakturer som är associerade med benskörhet
 Vi har hittat en ökad risk för förhöjda kolesterolnivåer i blodet
 Vi har hittat en ökad risk för språkstörning bland flickor, men inte bland pojkar
 Vi har hittat en ökad risk för förkortad amningsperiod

Vi har *inte* hittat en ökad risk för vanliga cancerformer såsom bröstcancer, prostatacancer och tarmcancer.
 Vi har *inte* hittat en ökad risk för barn med låg födelsevikt (<2500g) och endast en liten effekt på födelsevikt (ökad bland flickor, minskad bland pojkar)

Mindre vanliga tillstånd

Vi har hittat en ökad risk för njurcancer
 Vi har hittat en ökad risk för kvinnosjukdomen PCOS, men *inte* någon ökad risk för endometrios

Vi har *inte* hittat en ökad risk för graviditetskomplikationer
 Vi har *inte* hittat en ökad risk för sköldkörtelsjukdomar
 Vi har *inte* hittat ett försämrat antikroppssvar efter vaccination bland vuxna
 Vi har *inte* hittat en ökad risk för inflammatoriska tarmsjukdomar såsom ulcerös kolit och Crohns sjukdom

Ovanliga tillstånd:

Vi har hittat en ökad risk för testikelcancer

Behövs mer forskning i Ronneby?

Vi ser två huvudsakliga områden där vi skulle behöva göra mer. Det ena är att följa nästa generation eftersom PFAS överförs från mamman till barnet under graviditet och amning. Vi behöver följa barnens utveckling under hela uppväxten avseende både kroppslig utveckling och hjärnans utveckling. Vår Mor-Barn-kohort är grunden till sådana studier.

Det andra viktiga området är att utvidga registerstudierna så att de omfattar hela Blekinges befolkning, inte bara de som bott i Ronneby. Då kan vi få mer kunskap om hälsoeffekter bland dem med måttligt förhöjd PFAS-exponering (de som bott i Ronneby, men aldrig med förorenat dricksvatten i bostaden, men som ändå är mer PFAS-exponerade än de som bott i de andra kommunerna i länet)

Våra forskningsresultat har betydelse för internationell och nationell reglering av PFAS-användning. Epidemiologiska studier ligger till grund för de nya riktvärden och gränsvärden för dricksvatten som föreslås av myndigheter i Europa och Nordamerika. Dessa värden är ämnade att skydda en hel befolkning med exponering under hela sin livstid för skadliga effekter.

Men det behövs också data från högexponerade grupper när man nu upptäcker allt fler områden med måttligt förhöjd PFAS-exponering pga förorenat dricksvatten och föda. För riskbedömning och riskkommunikation behövs bättre kunskap om sambandet mellan exponeringens storlek (dos) och olika hälsoeffekter. Vår forskning ligger i den absoluta frontlinjen när det gäller hälsoeffekter i befolkningar som exponerats för höga halter av PFAS.

Inledning

Under senhösten 2013 upptäcktes höga halter av PFAS i mark och grundvatten i Ronneby. Det stod snart klart att dricksvattnet var mycket kraftigt förorenat i ett av kommunens två vattenverk. Befolkningen informerades och det förorenade vattnet kopplades bort den 16 dec.

Veckan innan jul 2013 kontaktades Arbets- och miljömedicinska kliniken i Lund (AMM) av miljöförvaltningen i Ronneby. Man kom genast överens om att undersöka hur höga halter av PFAS som invånare kunde ha fått i sig. I en pilotstudie undersöktes barn från en skola mitt i området med förorenat dricksvatten och en skola i en helt annan del av kommunen.

Undersökningen, som var klar i början av mars 2014, visade stora skillnader mellan barnens PFAS-halter i blodet. Detta blev startskottet för en stor kampanj, där alla Ronnebybor erbjöds att gratis få sin PFAS-halt analyserad. Med start i maj 2014 och fortsättning under 2015 - 2016 tog AMM blodprover på vårdcentraler, i skolor, på arbetsplatser och i stadshuset i Ronneby. Detta finansierades i sin helhet inom klinikens ordinarie verksamhet i Södra sjukvårdsregionen, där även Blekinge ingår.

Samtidigt förbereddes forskning om hur PFAS-exponeringen kunde ha påverkat hälsotillståndet i den exponerade befolkningen. Med ett stort akutbidrag från det statliga forskningsrådet FORMAS påbörjades en lång rad forskningsstudier. Under de år som gått har forskarna vid universiteten i Lund och senare även Göteborg och London School of Hygiene and Tropical Medicine i det gemensamma Ronneby PFAS Research Program (RPRP) fått ytterligare ett flertal stora projektbidrag från de statliga forskningsråden (se vidare s 31). I denna rapport beskriver vi de resurser för pågående och framtida forskning som har byggts upp inom RPRP, och resultaten från de vetenskapliga studier som hittills har redovisats. Pågående studier beskrivs också i korthet.

När PFAS-föroreningen i Ronneby upptäcktes fanns mycket sparsamt med data från epidemiologiska undersökningar bland människor. Läget i dag är helt annorlunda. Många studier har gjorts, framför allt i grupper med bakgrundsexponering från föda och inomhusmiljö. Tillsammans med studier bland PFAS-exponerade arbetare i USA och befolkningen kring en förorenande industri (ofta kallat C8-studierna¹) utgör studierna i Ronneby de hittills enda studierna med ett mycket brett exponeringsintervall, från bakgrundsnivåer till mycket höga nivåer. Dock skiljer sig mönstret av PFAS-ämnen. PFOA² från industriell kontamination dominerade i C8-studierna medan höga halter av PFOS³ och PFHxS⁴ från brandskum som förorenat dricksvattnet dominerade i Ronneby. Betydelsen av denna skillnad är fortfarande oklar.

Infrastruktur för forskning i Ronneby PFAS Research Program

Det finns unika möjligheter för forskning i Sverige eftersom uppgifter från olika register och databaser kan länkas samman genom personnummer. En sådan sammanlänkning görs av Statistikmyndigheten SCB. Forskarna får aldrig någon information om identitet utan endast ett individuellt unikt löpnummer. SCB förvarar nyckeln mellan löpnummer och personnummer. På så sätt skyddas individernas integritet. För alla våra studier finns tillstånd från Regional Etikprövningsnämnd eller Etikprövningsmyndigheten, i några fall även från Läkemedelsverket.

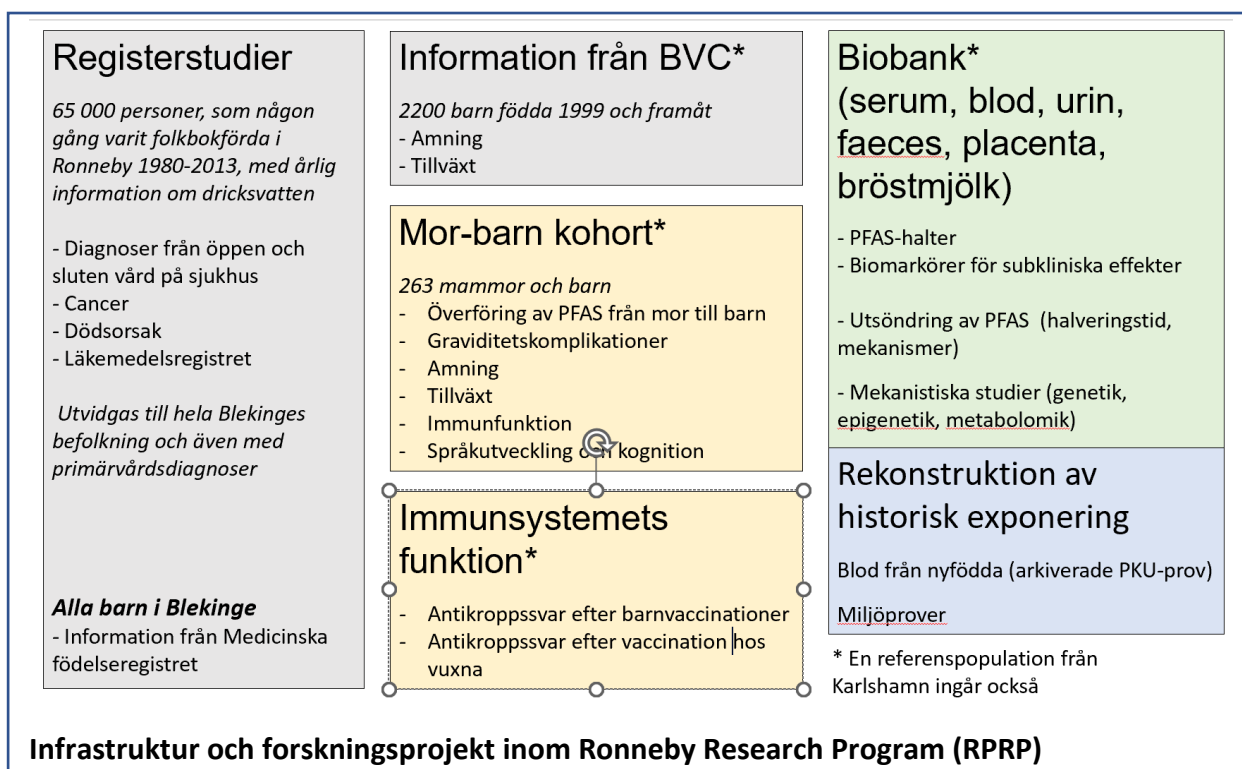
Innehållet i den infrastruktur för forskning som har byggts upp inom RPRP beskrivs här i korthet.

¹ <http://www.c8sciencepanel.org/>

² perfluorooktanoat

³ perfluorooctasulfonat

⁴ perfluorohexasulfonat



Befolkningens modellerade exponering för PFAS

- Uppgifter årsvis från Ronneby Miljö och Teknik AB om distribution av dricksvatten från vattenverken i Brantafors och Kärrgården till alla fastigheter i Ronneby kommun
- Uppgifter årsvis om folkbokföringsadress, som SCB länkat till vattendistributionsdata
- Uppgifter årsvis om arbetsplatsadress, som SCB länkat till vattendistributionsdata

Dessa adressuppgifter ligger till grund för att kategorisera individernas årliga PFAS-exponering

- Bakgrundsexponering: Aldrig folkbokförd i Ronneby kommun
- Mellangrupp: Någon gång folkbokförd i Ronneby kommun, men aldrig på adress med PFAS-förorenat dricksvatten
- Hög exponering: Någon gång folkbokförd i Ronneby kommun på adress med PFAS-förorenat dricksvatten

Vidare har ytterligare kategorier skapats, t ex olika tidsfönster eller antal år på adress med förorenat vatten.

Befolkningens uppmätta exponering för PFAS

Vid en öppen provtagning i Ronneby 2014-2016 mättes PFAS-halt i blodet hos ca 3500 invånare i Ronneby. Under 2016 undersöktes också en jämförelsegrupp i Karlshamn, där dricksvattnet inte hade varit PFAS-förorenat.

Blod och urinprover har analyserats vid laboratoriet på AMM vid Lunds universitet/Region Skåne med hjälp av vätskekromatografi-tandem masspektrometri (LC-MS/MS). Utförliga beskrivningar av metoden, som omfattar 16 olika PFAS-ämnena, har publicerats. För kvalitetskontroll inkluderas kontrollprover och blankprover regelbundet vid analys. Laboratoriet deltar i flera kvalitetskontrollprogram såsom HBM4EU-projektet (2018-2019) samt 2 gånger om året i ett kvalitetskontrollprogram (G-EQUAS) koordinerat av universitetet i Erlangen-Nürnberg, Tyskland.

Metoder är utvecklade för att också analysera PFAS i moderkakor samt från torkade bloddroppar på papper (sk PKU-prover).

Analyser av PFAS i bröstmjölk görs i samverkan med forskare från Folkhelseinstituttet i Oslo. PFAS i avföringsprover analyseras av forskare vid Örebro universitet.

Databaser för registerstudier

Studerade grupper

Uppgifter om personer som ingår i registerstudierna kommer från SCB. Vi får pseudonymiserade⁵ uppgifter om adress årsvis (bostad, arbete), kön, ålder, högsta utbildningsnivå samt andra sociodemografiska variabler

Vår *första kohort*⁶ omfattar 63 074 personer som någon gång varit folkbokförda i Ronneby kommun 1980–2013.

Vår *utvidgade kohort* omfattar alla som någon gång varit folkbokförda i Blekinge 1980-2013, samt de barn som fötts av kvinnorna i kohorten. Sammantaget ingår 361 950 individer.

En *födelsekohort* omfattar 50 697 barn födda mellan 1985 och 2013. Databasen innehåller uppgifter om barn födda i Blekinge, men också uppgifter för barn födda utanför Blekinge om mamman tidigare bott minst ett år i Ronneby. Födelsekohorten kommer att uppdateras med fler årgångar (barn födda t.o.m. 2022).

En *småbarnskohort* omfattar 15 383 barn födda i Blekinge under perioden 1998-2013, och som minst ett år varit folkbokförda i länet mellan 0 och 7 års ålder. Deras språkutveckling följs via BVC och Blekingesjukhusets logopediklinik.

Registeruppgifter om hälsa och sjukdom

Information om hälsoutfallet i en kohort kan efter etiskt tillstånd och tillstånd från registerhållare hämtas från en rad olika nationella och lokala vårdregister. De register som vi hittills har använt är

- Diagnoser från nationella vårdregister (sluten vård på sjukhus sedan 1985, öppen vård på sjukhus sedan 2002)
- Dödsorsaksregistret (start 1953)
- Cancerregistret (start 1958)
- Diagnoser inom primärvård i Blekinge (start 2004)
- Köp av receptbelagda läkemedel (start halvårsskiftet 2005)
- Information från Medicinska Födelseregistret (start 1978)
- Diagnosregister på Blekingesjukhuset (start 1998)

Information från barnhälsovården i Blekinge

Vi har en databas som omfattar journaluppgifter om framför allt amning och tillväxt från BVC för 2449 Ronnebybarn och 123 slumpvis utvalda barn från Karlshamn, som fötts mellan 1999 och 2009.

Biobank

Vi har en stor biobank, där biologiska prover långtidsförvaras i -80° C. Biobanken började byggas upp i samband med den öppna provtagningen i Ronneby 2014. Endast prover, där personen lämnat medgivande för framtida forskning finns i biobanken. Forskare utanför RPRP-gruppen har möjlighet att anhålla om att få ta del av aidentifierade provresultat eller provmaterial. I tillämpliga fall krävs då etik tillstånd.

⁵ Att uppgifterna är pseudonymiserade innebär att personnumren ersatts med kodade löpnummer, som endast SCB har nyckel till

⁶ En kohort är en väldefinierad grupp av individer som följs under en längre tid

Blodprover (serum, helblod)

3,507 personer, som vid minst ett tillfälle lämnat blod för undersökning av PFAS-halt under perioden 2014–2016, och som medgivit att prover får användas för framtida forskning

182 personer som tidigare lämnat blod, och som deltog i en efterundersökning 2016

114 personer som under perioden 2014 - 2019 lämnat upp till 10 upprepade prover

309 personer från Ronneby som lämnat nytt blodprov 2021

226 personer från Karlshamn (jämförelsegrupp) som lämnat blodprover 2016

47 personer från Karlshamn (jämförelsegrupp) som lämnat nytt blodprov 2021

Övriga prover i biobanken

Urinprover och avföringsprover från en mindre grupp vuxna.

Blodprover, moderkakor, bröstmjolk och barnbeck från Mor-Barn-kohortens deltagare.

Små utstansade prover från PKU-biobanken vid Karolinska Institutet⁷ används för att analysera PFAS-halt i blodet hos 288 barn födda under olika tidsperioder mellan 1985 och 2013. Blodet extraheras och extraktet kan sparas i upp till 2 år.

Mor-Barn-kohorten och dess biobank

Under åren 2015-2020 rekryterades 263 gravida kvinnor till en Mor-Barnkohort i samarbete med mödrahälsovården i Ronneby och Karlshamn. Kvinnorna och deras barn har hittills följts från mitten av graviditeten och fram tills att barnet fyllt ett år. Framöver kommer vi att använda kohorten för att studera hur PFAS-exponeringen har påverkat hälsan hos gravida kvinnor och småbarn, liksom barnens tillväxt och utveckling under förskoleåldern och framåt (se vidare sidan 30).

Till Mor-Barnkohorten hör

- en omfattande biobank
- en databas som innehåller enkäter som besvarats av vårdnadshavarna
- information från medicinska journaler från mödra- och barnhälsovården

Biologiska prover och enkätuppgifter som samlats in från deltagarna i Ronneby Mor-Barnkohort under barnets första år. ¶

Graviditet¶		Förlossning¶		Amningsperiod¶		Ett-år¶	
Provtyp¶	Antal¶	Provtyp¶	Antal¶	Provtyp¶	Antal¶	Provtyp-¶	Antal¶
Blod,-mamma¶	248¶	Blod,-mamma¶	213¶	Bröstmjolk,¶	100¶	Blod,-barn¶	133¶
Urin,-mamma¶	105¶	Blod,-navelsträng¶	211¶	mogen-¶	¶	¶	¶
¶	¶	Moderkakor¶	178¶	Bröstmjolk,-¶	11-¶	¶	¶
¶	¶	Barnbeck¶	6¶	upprepad- provtagning¶	mammor¶	¶	¶
¶	¶	Kolostrum¶	95¶	¶	¶	¶	¶

Enkätuppgifter¶		¶	¶	¶	¶	¶	¶
Familjesituation¶	¶	¶	¶	¶	¶	Amning-&-kost¶	¶
Rökning¶	¶	¶	¶	¶	¶	Amningsattityd¶	¶
Läkemedelsanvändning¶	¶	¶	¶	¶	¶	PFAS-oros¶	¶
Tidigare-graviditeter-&-amning¶	¶	¶	¶	¶	¶	Personlighet¶	¶

⁷ <https://www.karolinska.se/for-vardgivare/karolinska-universitetslaboratoriet/centrum-for-medfodda-metabola-sjukdomar/pku-biobank/>

Epidemiologiska studier

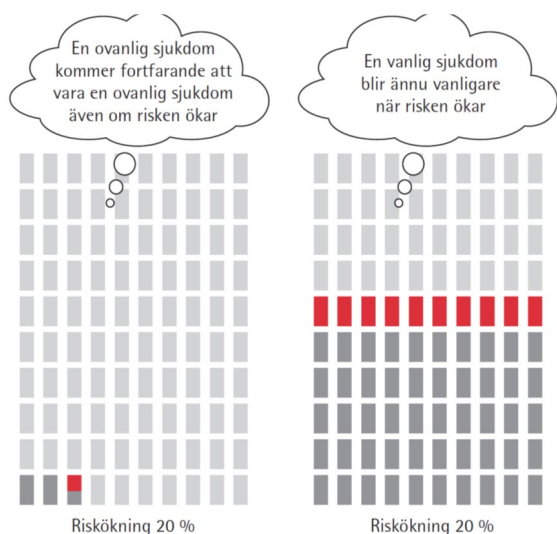
I en epidemiologisk studie undersöker man förekomsten av olika tillstånd i grupper av människor. Ofta vill man ta reda på om det finns samband mellan exponering för en misstänkt riskfaktor och utfallet (dvs sjukdomstillståndet).

I en *tvärsnittsstudie* mäts exponering och utfall samtidigt. Man kan beskriva sambandet (associationen) mellan exponering och utfall, men inte säga något om orsak och verkan. Våra biomarkörstudier, t ex undersökning av associationen mellan den uppmätta PFAS-halten i blodet och den samtidigt uppmätta halten av blodfetter, är ett sådant exempel. Men genom att jämföra hur eventuella samband ser ut i grupper med olika grad av exponering kan man ändå få en uppfattning om det skulle kunna finnas ett orsakssamband - verkar det finnas mer sjukdom vid högre exponering?

I en *longitudinell* studie har man först ett mått på exponering och därefter observeras utfallet. På så sätt kan man på ett säkrare sätt uttala sig om orsakssamband. Våra registerstudier är sådana exempel. Vi har uppgifter om varje persons årsvisa hemadresser sedan 1980 som är kopplade till uppgifter om dricksvattnet på adressen (förorenat eller ej). Varje person följs över tid i vårdregister. Uppgiften om exponering kommer således innan uppgift om sjukdom. Även i dessa studier jämförs grupper med lägre och högre grad av exponering.

I alla epidemiologiska studier är man angelägen om att identifiera och ta hänsyn till *störfaktorer*, dvs sådant som kan påverka både exponering och utfall. Ett vanligt exempel är ålder: När man blir äldre ökar risken för många sjukdomar, men är man äldre har man också hunnit bli mer exponerad. I statistiska analyser kan man ta hänsyn till störfaktorer för att därigenom kunna renodla effekten av den exponering som man är intresserad av.

I epidemiologiska studier redovisar man ofta risken för en sjukdom i en grupp jämfört med risken i en annan grupp, således ett *relativt* mått. De kan ha olika namn - relativ risk, hazard ratio, oddskvot- men betyder i grunden samma sak. I alla våra registerstudier redovisar vi sjukdomsrisk på så sätt. Som jämförelse har vi ibland använt hela Blekinges befolkning förutom Ronneby. I andra studier har vi jämfört boende i Ronneby som aldrig varit folkbokförda på adress med förorenat vatten med personer som bott på adress med förorenat vatten under längre eller kortare tid.



För att omsätta ett sådant relativt riskmått till en beskrivning av den faktiska risken på individnivå behöver man också veta något om hur vanlig sjukdomen i fråga är. En riskökning på 20% för en mycket ovanlig sjukdom betyder att sjukdomen, om än lite vanligare, fortfarande kommer att vara mycket ovanlig. En riskökning på 20% för en vanlig sjukdom betyder däremot att sjukdomen kommer att vara ännu vanligare.

I epidemiologiska studier vill man inte enbart redovisa risken utan också ge en fingervisning om precisionen eller osäkerheten i sitt mått. Ett vanligt sätt är att ange ett *konfidensintervall*. Enkelt förklarat kan man säga att om konfidensintervallet är mycket stort betyder det att riskuppskattningen är väldigt osäker, men är det ett litet intervall så har man en säkrare skattning.

I våra epidemiologiska studier, som redovisas på följande sidor, har vi så långt det varit möjligt försökt identifiera grupper med klart kontrasterande exponeringsnivåer, hitta de bästa måtten på det utfall vi studerar och ta hänsyn till relevanta störfaktorer. Redovisade riskmått beskriver hur det såg ut i de studerade grupperna, medan konfidensintervallen visar på osäkerheten i våra skattningar. Även i en studie med många deltagare kommer osäkerheten i riskuppskattningen att vara stor för sällsynta tillstånd, medan riskuppskattningen blir säkrare för vanliga tillstånd. Detta beror helt enkelt på att analysresultatet blir säkrare ju mer dataunderlag som finns.

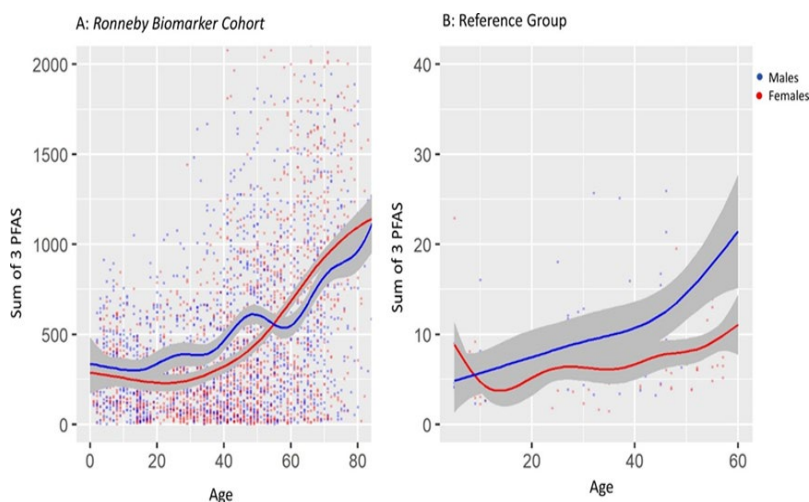
Viktigt vid all tolkning av fynd i en enskild studie är också att sätta fynden i relation till andra epidemiologiska undersökningar, experimentella studier och annan information. Om flera studier ger liknande resultat styrker detta beviset för att det finns ett samband mellan exponeringen och utfallet. Inom epidemiologisk forskning vill man oftast att en riskökning ska ha visats i mer än en studie för att man ska kunna dra slutsatser om samband.

Vetenskapliga publikationer i sammandrag

Exponeringsnivåer

Xu Y, Nielsen C, Li Y, Hammarstrand S, Andersson EM, Li H, Olsson DS, Engström K, Pineda D, Lindh CH, Fletcher T, Jakobsson K. Serum perfluoroalkyl substances in residents following long-term drinking water contamination from firefighting foam in Ronneby, Sweden. *Environ Int.* 2021 Feb;147:106333. doi: 10.1016/j.envint.2020.106333.

Denna studie ger en god bild över exponeringsnivåerna för PFAS-ämnena hos de Ronnebybor som deltog i en öppen provtagning 2014-2015. Ca 13% av kommunens innevånare deltog. Som jämförelse undersöktes också en grupp från Karlshamn med enbart bakgrundsexponering.



I figuren visas den summerade halten av de tre PFAS-föreningarna i olika åldrar bland deltagare från Ronneby (A) och Karlshamn (B). Varje individ visas som en prick. Linjerna visar genomsnittsvärden. Data för män och kvinnor visas separat

Notera att skalorna på y-axeln är mycket olika.

Studiens viktigaste resultat

- Mycket höga PFAS-nivåer observerades bland dem, som druckit förorenat vatten
- Många deltagare från Ronneby hade förhöjda PFAS-nivåer även om de aldrig bott i områden med förorenat dricksvatten
- PFAS-nivåerna ökade med åldern
- Kvinnor i fertil ålder hade lägre PFAS-nivåer än vuxna män

	PFHxS (ng/ml)	PFOS (ng/ml)	PFOA (ng/ml)
Ronneby (n=3293)	114	135	4,5
Karlshamn (n=219)	0,84	3,9	1,5
Internationell jämförelse			
C8, USA	3,3	19	33
Veneto, Italien	3,0	8,7	14

- I ett internationellt perspektiv är de genomsnittliga halterna av PFOS och PFHxS mycket höga

PFAS-halter efter avslutad exponering för förorenat dricksvatten

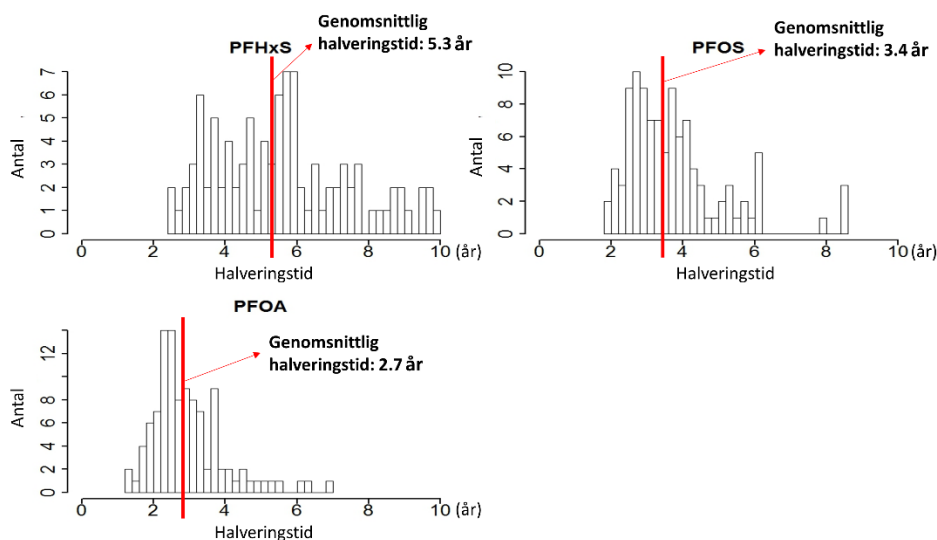
Li, Y., Fletcher, T., Mucs, D., Scott, K., Lindh, C. H., Tallving, P., & Jakobsson, K. (2018). Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med*. 2018 Jan;75(1):46-51. doi: 10.1136/oemed-2017-104651

Xu Y, Fletcher T, Pineda D, Lindh CH, Nilsson C, Glynn A, Vogts C, Norström K, Lilja K, Jakobsson K, Li Y. Serum Half-Lives for Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Acids after Ceasing Exposure from Drinking Water Contaminated by Firefighting Foam. *Environ Health Perspect*. 2020 Jul;128(7):77004. doi:10.1289/EHP6785. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32648786; PMCID: PMC7351026.

Li Y, Andersson A, Xu Y, Pineda D, Nilsson CA, Lindh CH, Jakobsson K, Fletcher T. Determinants of serum half-lives for linear and branched perfluoroalkyl substances after long-term high exposure-A study in Ronneby, Sweden. *Environ Int*. 2022 May;163:107198. doi: 10.1016/j.envint.2022.107198.

PFAS-föreningar kan inte brytas ner i kroppen, De utsöndras oförändrade via urinen och avföringen. Hur snabb utsöndringen är skiljer sig mellan olika PFAS-föreningar och mellan olika individer. Vi undersöker därför hur utsöndringen sker i en rad olika studier, och försöker förstå varför det finns skillnader.

Vi har följt 110 personer i alla åldrar från Ronneby, som har lämnat upp till 10 blodprover per person under perioden 2014-2018. Halveringstiden (den tid det tar för halten i blod att sjunka till hälften av utgångsvärdet) för de dominerande PFAS föreningarna visas i figuren nedan. En motsvarande studie från en annan del i landet, där vi kunde följa utsöndringen av andra PFAS-föreningar, har också genomförts.



De tre studiernas viktigaste resultat

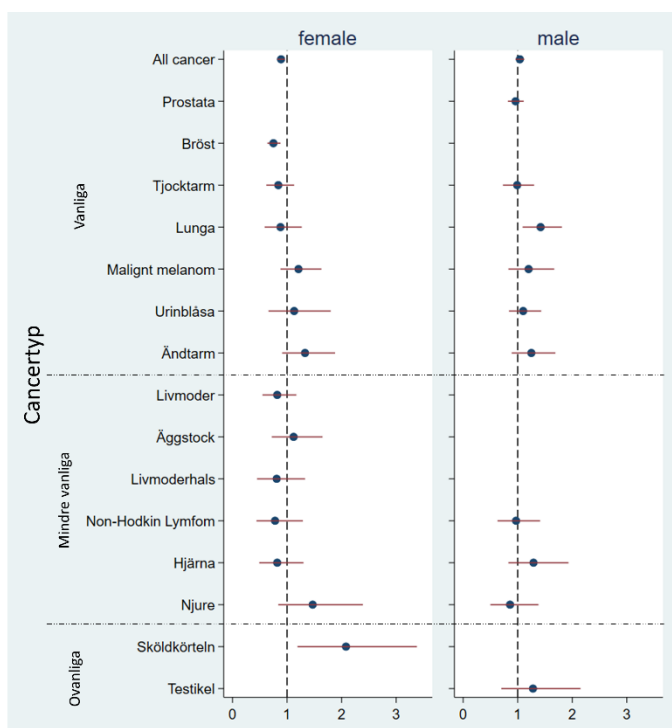
- Halveringstiden för de PFAS-föreningar som dominerade i det förorenat dricksvattnet är i genomsnitt flera år, med stora variationer mellan individer
- För kvinnor i fertil ålder sjunker halten i blodet snabbare, eftersom PFAS också lämnar kroppen vid menstruation, barnafödande och amning
- Yngre personer utsöndrar PFAS något snabbare än äldre personer
- Personer med god njurfunktion utsöndrar PFAS snabbare än de som har sänkt njurfunktion
- PFAS-föreningar med korta kolkedjor utsöndras snabbare än föreningar med långa kolkedjor

Registerstudier – sjukdomsdiagnoser, alla åldrar

Cancer

Li H, Hammarstrand S, Midberg B, Xu Y, Li Y, Olsson DS, Fletcher T, Jakobsson K, Andersson EM. Cancer incidence in a Swedish cohort with high exposure to perfluoroalkyl substances in drinking water. *Environ Res.* 2022 Mar;204(PtC):112217. doi: 10.1016/j.envres.2021.112217.

Uppgifter om 35 olika cancerdiagnoser under perioden 1985-2016 hämtades från Cancerregistret för över 60,000 personer, som någon gång varit folkbokförda i Ronneby 1985-2013. Deras PFAS-exponering baserades på årlig adress och uppgifter om dricksvattendistribution. Jämförelser av cancerförekomst bland män och kvinnor gjordes i ett första steg gentemot övriga Blekingebor (figur).



Cancerförekomst (standardiserad med avseende på ålder och kön) bland Ronnebybor som någon gång bott på adress med PFAS-förorenat dricksvatten, Jämförelsegruppen är alla i Blekinge utom Ronneby. I figuren visas observerad risk (prick) med konfidensintervall (röd linje).

En minskad risk anges till vänster om den streckade linjen.

En ökad risk anges till höger om den streckade linjen.

En horisontell linje som korsar den streckade linjen betyder att det inte fanns någon statistiskt säkerställd skillnad i förhållande till andra i Blekinge.

I fördjupade analyser togs hänsyn till hur länge och under vilken tidsperiod personerna hade varit folkbokförda i Ronneby och haft förorenat vatten i bostaden. Vidare togs hänsyn till ålder, kön och högsta utbildningsnivå som markör för socioekonomiska förhållanden, som kan tänkas påverka risken för vissa cancerformer.

Studiens viktigaste resultat

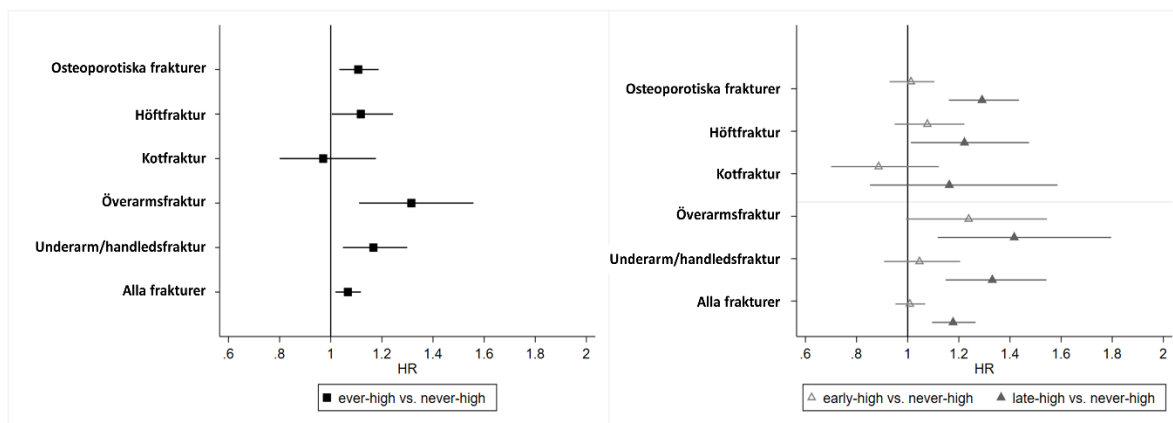
- *Vanliga cancerformer:* Det fanns inte någon ökad risk för all cancer sammantaget, och inte heller ökad risk för de allra vanligaste cancerformerna, prostatacancer och bröstcancer, bland dem som någon gång bott på adress med förorenat dricksvatten. De fördjupade analyserna visade samma mönster. En ökad risk för lungcancer bland män förklaras med stor sannolikhet av en ökad förekomst av rökare, och de fördjupade analyserna visade inte någon riskökning relaterad till PFAS-exponering
- *Mindre vanliga cancerformer:* De fördjupade analyserna visade en förhöjd risk för njurcancer bland dem med högst PFAS-exponering.
- *Ovanliga cancerformer:* Det fanns också indikationer för en ökad risk för testikelcancer, möjligen också sköldkörtelcancer. Ett litet antal fall gör dock observationen osäker.

Benskörhetsfrakturer

Xu Y, Hansson E, Andersson EM, Jakobsson K, Li H. High exposure to perfluoroalkyl substances in drinking water is associated with increased risk of osteoporotic fractures—A cohort study from Ronneby, Sweden. *Environ Res.* 2022. DOI: 10.1016/j.envres.2022.114796.

PFAS kan ansamlas i benvävnaden. Flera studier i befolkningsgrupper med bakgrundsexponering har indikerat en risk för minskad bentäthet (osteoporos), men kunskapsläget är fortfarande mycket begränsat och det saknas data från högexponerade grupper. En minskad bentäthet innebär en ökad frakturrisik. Då osteoporos är vanligt bland äldre i Sverige var det angeläget att undersöka riskerna för benskörhetsfrakturer i Ronneby, där många invånare haft en långvarig och hög exponering för PFAS.

Uppgifter om diagnos av benskörhetsrelaterade frakturer (kotor, överarm, underarm/handled och höft) hämtades från det nationella patientregistret. I studien inkluderades över 63 000 personer, som någon gång var folkbokförda i kommunen under perioden 1985–2013. Deras bostadsadresser har legat till grund för klassificering av exponering för PFAS-förorenat vatten: aldrig (never-high, jämförelsegrupp), någonsin (ever-high), enbart under en tidig period 1985–2004 (early-high) eller en sen period 2005–2013 (late-high). Många i den senare gruppen hade även exponerats under den tidigare perioden.



I figuren visas frakturrisken uttryckt som Hazard Ratio (HR). De olika exponeringsgrupperna jämförs med de som aldrig bott på adress med förorenat dricksvatten. Horisontella linjer indikerar osäkerhet i riskuppskattningen. En horisontell linje som i sin helhet ligger till höger om den lodräta linjen betyder att skillnaden gentemot jämförelsegruppen är statistisk säkerställd. HR=1 indikerar lika stor risk som i jämförelsegruppen. HR=2 betyder en fördubblad risk.

Studiens viktigaste resultat:

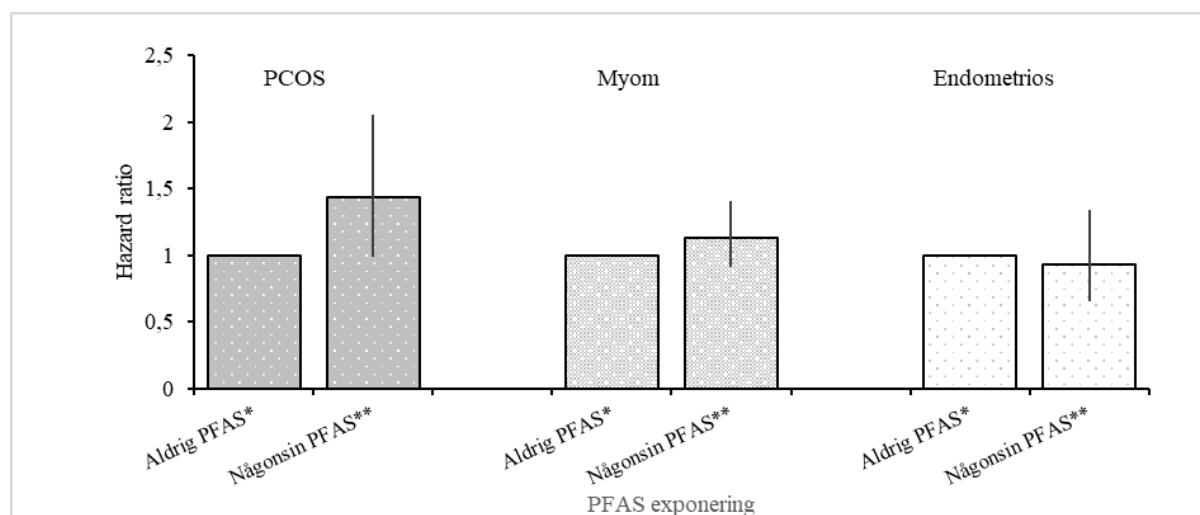
- Risken för benskörhets-relaterade frakturer var ökad i gruppen med högst PFAS-exponering
- Det fanns inga tydliga könsskillnader
- Våra fynd stärker tidigare misstankar på att PFAS kan påverka benvävnaden negativt och därigenom öka risken för frakturer

Gynekologiska sjukdomar

Hammarstrand S, Jakobsson K, Andersson E, Xu Y, Li Y, Olovsson M, Andersson EM. Perfluoroalkyl substances (PFAS) in drinking water and risk for polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyoma, and endometriosis: A Swedish cohort study. *Environ Int.* 2021 Aug 12;157:106819. doi: 10.1016/j.envint.2021.106819.

Flera långlivade och svårnedbrytbara miljöföroreningar har visats kunna påverka det reproduktiva hormonsystemet hos kvinnor, så även PFAS. Vi har därför undersökt förekomsten av de gynekologiska sjukdomarna polycystiskt ovariesyndrom (PCOS, cystor på äggstockarna och förhöjda nivåer av testosteron), myom (muskelknutor i livmodern) och endometriosis (växt av livmoderslemhinna utanför livmodern).

Vi studerade sjukdomsdiagnoser under tidsperioden 1987-2013 bland ca 29,000 kvinnor som någonsin bott i Ronneby mellan 1985 och 2013. Kvinnorna indelades i olika exponeringskategorier: *aldrig* bott på adress med PFAS-förorenat dricksvatten (jämförelsegrupp); *någonsin* bott på adress med PFAS-förorenat dricksvatten; *tidig* exponering, någon gång mellan 1985–2004; samt *sen* exponering, någon gång mellan 2005–2013.



I figuren visas sjukdomsrisken för kvinnor 20-50 år uttryckt som Hazard Ratio (HR). De olika exponeringsgrupperna jämförs med de som aldrig bott på adress med förorenat dricksvatten. Den lodräta linjen anger osäkerheten i riskuppskattningen. HR=1 indikerar lika stor risk som i jämförelsegruppen risk. HR=2 betyder en fördubblad risk.

Studiens viktigaste resultat

- Kvinnor i åldern 20 till 50 år, som bott på adress med förorenat dricksvatten, hade en ökad risk för PCOS jämfört med dem som aldrig bott på adress med förorenat dricksvatten
- För endometriosis sågs inte någon ökad risk
- För myom antydde en ökad risk i den yngre gruppen, men när även äldre kvinnor inkluderades i analyserna försvann denna skillnad

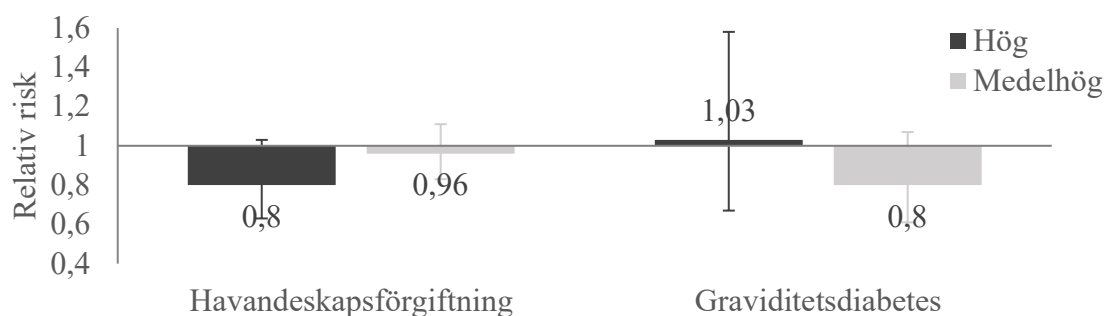
Graviditetskomplikationer

Ebel M, Rylander L, Fletcher T, Jakobsson K, Nielsen C. Gestational hypertension, preeclampsia, and gestational diabetes after high exposure to perfluoroalkyl substances from drinking water in Ronneby, Sweden. Under publicering.

Graviditetskomplikationer såsom havandeskapsförgiftning/högt blodtryck och graviditetsdiabetes kan innebära risker för mamma och barn, både under och efter graviditeten. I några tidigare studier har PFAS kopplats till en ökad risk för att utveckla graviditetskomplikationer, men sambandet har aldrig studerats efter hög exponering för PFOS och PFHxS.

Vi identifierade kvinnor som varit folkbokförda i Blekinge någon gång mellan 1990 och 2013, och som fött barn 1995-2013 (27 292 graviditeter). Vi analyserade diagnosdata från det Medicinska födelseregistret. Det gav också möjlighet att samtidigt ta hänsyn till andra faktorer som påverkar risk för graviditetskomplikationer såsom ålder, rökvanor, födelseland, utbildningsnivå och antal tidigare graviditeter. Kvinnornas PFAS-exponering indelades i tre grupper:

- Bakgrundsexponering (jämförelsegrupp): Kvinnor som bott i Blekinge men aldrig i Ronneby under en femårsperiod innan förlossning
- Medelhög exponering: Kvinnor som bott i Ronneby, men aldrig med förorenat vatten på hemadressen under en femårsperiod innan förlossning
- Hög exponering: Kvinnor som bott i Ronneby, med förorenat vatten på hemadressen någon gång under en femårsperiod innan förlossning



I figuren visas sjukdomsrisken uttryckt som relativ risk (RR). De olika exponeringsgrupperna jämförs med de som aldrig bott på adress med förorenat dricksvatten. Den lodräta linjen anger osäkerheten i riskuppskattningen. RR=1 indikerar lika stor risk som i jämförelsegruppen risk. RR mindre än 1 betyder en lägre risk än i jämförelsegruppen.

Studiens viktigaste resultat

- Vi fann ingen ökad risk för graviditetsdiabetes, varken i den högexponerade gruppen eller mellangruppen, jämfört med övriga kvinnor från Blekinge-
- Vi fann ingen ökad risk för högt blodtryck eller havandeskapsförgifning, varken i den högexponerade gruppen eller mellangruppen, jämfört med övriga kvinnor från Blekinge
- Studien inkluderar ett stort antal kvinnor med mycket varierande PFAS-exponering, och bygger på data från den svenska mödravården, som når nästan alla kvinnor. Det är därför ett pålitligt resultat.

COVID-19 i Ronneby

Nielsen C, Jöud A. Susceptibility to COVID-19 after high exposure to perfluoroalkyl substances from contaminated drinking water: an ecological study from Ronneby, Sweden. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(20):10702. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010702>.

När pandemin rasade som värst fanns det farhågor om att PFAS skulle kunna öka risken för COVID-19 eftersom PFAS visats ha kopplingar till negativa effekter på immunförsvaret. Det var därför angeläget att snabbt kunna ge ett svar på om det fanns en ökad risk i befolkningsgrupper som exponerats för höga PFAS-halter. Vi gjorde därför en ekologisk studie, där man har tillgång till information på gruppnivå men inte för den enskilde individen. Som jämförelse användes Karlshamn, där dricksvattnet inte varit PFAS-förorenat.

Från Folkhälsomyndighetens register över smittsamma sjukdomar fick vi information om samtliga PCR-bekräftade fall av COVID-19 bland personer över 18 år från Ronneby och från Karlshamn fram till mars 2021. Vi fann 68 fall per 1000 invånare i Ronneby och 56 fall per 1000 invånare i Karlshamn. Med hänsyn taget till skillnader i befolkningens struktur avseende kön och ålder kunde vi beräkna att det i ett initialt skede inträffat 19 % fler fall av COVID-19 i Ronneby än i Karlshamn.

Studiens viktigaste resultat

- Under pandemins första år sågs ingen skillnad i COVID-19-förekomst mellan boende i Kallinge (område med förorenat dricksvatten) och boende i centrala Ronneby (område utan förorenat dricksvatten)
- COVID-19 -förekomsten var högre i Ronneby än i jämförelseorten Karlshamn
- Det behövs fortsatta studier med information på individnivå om ålder och andra riskfaktorer
- Eftersom smittspridning sker i vågor och är föränderlig över tid och rum måste man studera ett längre tidsförlopp och ta med befolkningen i hela Blekinge i fortsatta studier – inte bara använda en kommun som jämförelse

Kombinerade studier (diagnosregister, läkemedelsförskrivning, biomarkörer)

Sköldkörtelsjukdom

Andersson EM, Scott K, Xu Y, Li Y, Olsson DS, Fletcher T, Jakobsson K. High exposure to perfluorinated compounds in drinking water and thyroid disease. A cohort study from Ronneby, Sweden. *Environ Res* 2019;176:108540. Doi 10.1016/j.envres.2019.108540

Li Y, Xu Y, Fletcher T, Scott K, Nielsen C, Pineda D, Lindh CH, Olsson DS, Andersson EM, Jakobsson K. Associations between perfluoroalkyl substances and thyroid hormones after high exposure through drinking water. *Environ Res*. 2021 Mar;194:110647. doi: 10.1016/j.envres.2020.110647.

Sköldkörteln är en av kroppens viktigaste hormonproducerande organ. Dess olika hormoner påverkar nästan alla kroppens funktioner genom att reglera ämnesomsättningen, dvs hur kroppen omvandlar näring till energi. Både överproduktion och underproduktion kan leda till ohälsa. Under fostertiden behövs moderns sköldkörtelhormoner för att fostret ska utvecklas och växa till.

Djurexperimentella studier har visat att PFAS kan påverka hormonbalansen negativt, men ett stort antal epidemiologiska studier har gett mycket varierande resultat. Nästan alla dess studier har gjorts vid bakgrundsexponering. Därför var det angeläget att undersöka en högexponerad grupp.

Vi undersökte samband mellan PFAS-exponering och sköldkörtelsjukdomar på tre olika sätt

- i. En registerstudie som omfattande drygt 63 000 personer som någon gång bott i Ronneby. Uppgifter om sjukdomsdiagnoser och läkemedelsanvändning hämtades från nationella vårdregister.
- ii. En biomarkörstudie där samband mellan sköldkörtelhormoner och PFAS-halt i blodet undersöktes bland 3397 personer från Ronneby och 226 från Karlshamn
- iii. En studie av förskrivningsmönstret för läkemedel som används vid sköldkörtelsjukdom på de olika vårdcentralerna i Ronneby och Karlshamn under perioden 2009-2016.

PFAS-exponeringen uppskattades genom uppmätta PFAS-halter (studierna av hormonhalter), och genom adressbaserad klassificering av dricksvattenförekomst i bostaden (diagnoser, läkemedelsanvändning). I de statistiska analyserna undersöktes eventuella samband i olika åldersgrupper och för kvinnor och män separat. Resultaten kunde variera något mellan olika undergrupper. Vi redovisar här den samlade bilden.

Studiernas viktigaste resultat

- Vi fann inte någon ökad risk för sköldkörtelsjukdomar bland dem som haft högst exponering för PFAS i dricksvattnet, varken bland kvinnor eller män
- Bland medelålders och äldre personer såg vi inte något samband mellan halten av de olika sköldkörtelhormonerna i blodet och halten av PFAS i blodet
- Bland barn och unga var resultatet svårtolkat - det fanns inte några samstämmiga fynd i någondera riktningen.
- Vårdcentralen Kallinge hade inte en högre förskrivning av läkemedel vid sköldkörtelsjukdom än de övriga vårdcentralerna
- Den övergripande resultatet av de tre olika studierna är likartat: Vi har inte kunnat påvisa någon negativ påverkan på sköldkörtelfunktionen.

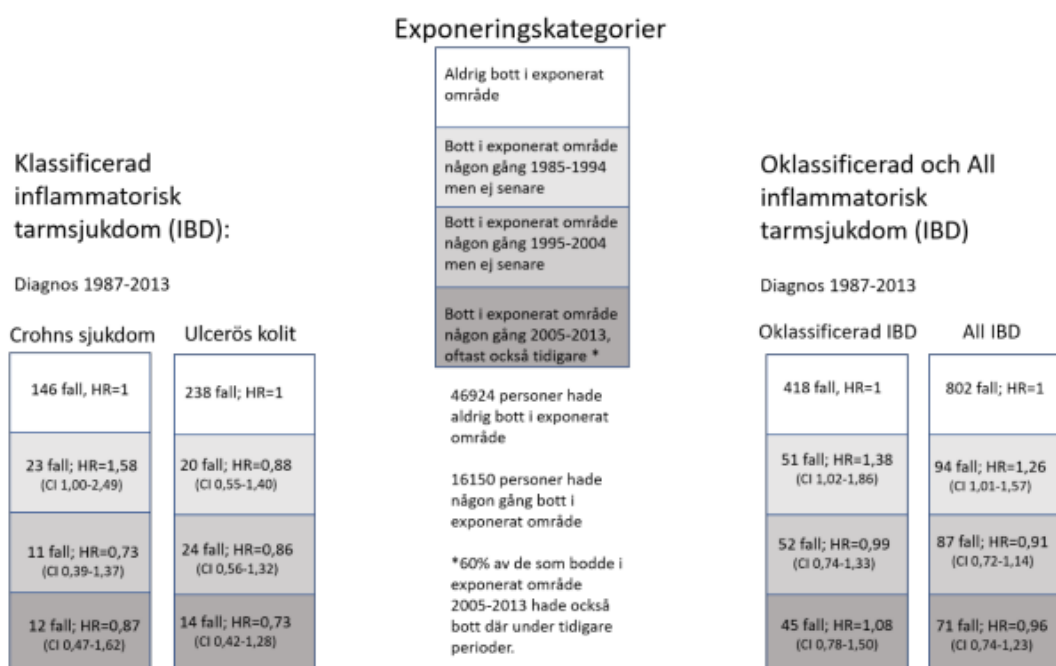
Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)

Xu Y, Li Y, Scott K, Lindh CH, Jakobsson K, Fletcher T, Ohlsson B, Andersson EM. Inflammatory bowel disease and biomarkers of gut inflammation and permeability in a community with high exposure to perfluoroalkyl substances through drinking water. Journal: Environ Res. 2020 Feb;181:108923. doi: 10.1016/j.envres.2019.108923.

Det finns misstankar om att PFAS, som hamnat i mag-tarmkanalen, skulle kunna påverka tarmslemhinnan och i förlängningen leda till inflammatorisk tarmsjukdom.

För att undersöka om det PFAS-förorenat dricksvatten har lett till en ökad förekomst av inflammatoriska tarmsjukdomar i Ronneby genomfördes en stor registerstudie, som inkluderade över 63 000 personer, som någon gång varit folkbokförda i kommunen under perioden 1985–2013.

Uppgifter om diagnoser av inflammatoriska tarmsjukdomar (ulcerös kolit, Crohns sjukdom och ospecificerad kolit) hämtades från det nationella patientregistret



Sjukdomsrisk uttrycks som hazard ration (HR), i relation till den observerade risken bland dem som någon gång bott i Ronneby, men aldrig haft förorenat vatten i bostaden. HR 1,0 innebär således ingen ökad risk. Konfidensintervall (CI) uttrycker osäkerheten i riskuppskattningen.

Dessutom mättes förekomsten av biomarkörerna calprotectin, som ofta används vid diagnos av inflammatorisk tarmsjukdom, och zonulin, som mest används inom forskning i avföring bland 189 personer. Syftet var att undersöka om det fanns ett samband mellan PFAS-exponering och tecken på inflammation i tarmslemhinnan.

Studiens viktigaste resultat

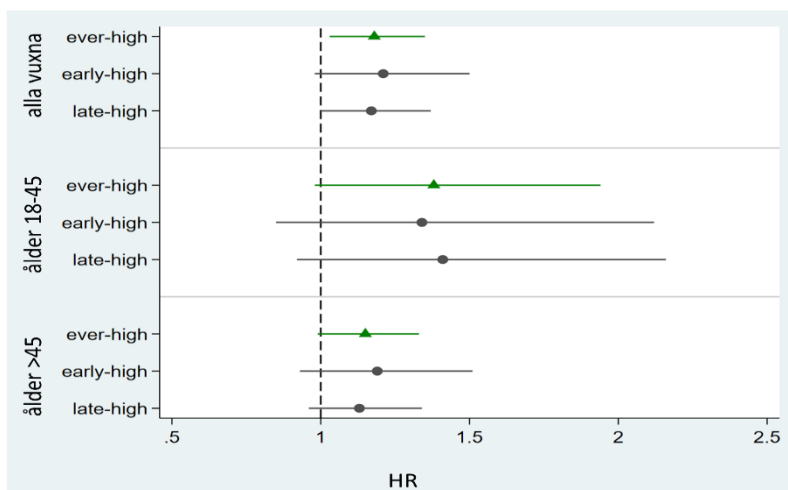
- Registerstudien visade inte på något samband mellan exponering för PFAS i dricksvattnet och en ökad risk för inflammatorisk tarmsjukdom
- Biomarkörstudien visade inte heller att det fanns något samband mellan PFAS-halt i blodet och markörer för inflammation i tarmslemhinnan

Diabetes typ 2

Xu Diabetes Y, Jakobsson K, Harari F, Andersson EM, Li Y. Exposure to high levels of PFAS through drinking water is associated with increased risk of type 2 diabetes—findings from a register-based study in Ronneby, Sweden. *Environ Res.* 2023 May 15;225:115525. doi: 10.1016/j.envres.2023.115525.

PFAS-ämnen har misstänkts kunna öka risken för metabola sjukdomar, däribland diabetes typ 2. I epidemiologiska undersökningar där stora grupper människor med PFAS-exponering vid bakgrundsnivåer har undersökts har dock resultaten varit motsägelsefulla.

Vi har följt drygt 55 000 vuxna som någon gång varit folkbokförda i Ronneby under perioden 1985–2013. Uppgifter om diagnosticerad typ-2 diabetes har hämtats från det nationella patientregistret och läkemedelsregistret. Personernas bostadsadresser har legat till grund för klassificering av deras exponering för PFAS-förorenat vatten: aldrig, någonsin, enbart under en tidig period 1985–2004 (early-high) eller en sen period 2005–2013 (late-high). Vi undersökte även risken för diabetes i olika åldersgrupper, under eller över 45 år.



I figuren visas risken för diabetes uttryckt som Hazard Ratio (HR). De olika exponeringsgrupperna jämförs med de som aldrig bott på adress med förorenat dricksvatten.

Horisontella linjer indikerar osäkerhet i riskuppskattningen. En horisontell linje som i sin helhet ligger till höger om den lodräta linjen (ökad risk) betyder att skillnaden gentemot jämförelsegruppen är statistisk säkerställd.

HR=1 indikerar ingen ökad risk.
HR=2 betyder en fördubblad risk.

Dessutom jämfördes förskrivningsmönstret för diabetesläkemedel under perioden 2006–2022 från vårdcentraler i Kallinge, övriga Ronneby och övriga Blekinge.

Studiens viktigaste resultat

- Vi fann en ökad risk för typ-2 diabetes bland dem med högst exponering för PFAS
- Riskökningen var tydligast i yngre åldrar
- Förskrivningen av läkemedel för behandling av typ-2 diabetes var något högre i Kallinge än för övriga vårdcentraler.
- Våra fynd styrker misstanken om att det kan finnas ett orsakssamband mellan PFAS-exponering och diabetes, men det behövs betydligt mer forskning inom området

Register- och journalstudier - barn

Födelsevikt

Engström K, Axmon A, Nielsen C, Rignell-Hydbom A. High *in utero* exposure to perfluoroalkyl substances from drinking water and birth weight: A cohort study among infants in Ronneby, Sweden. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 18;19(4):2385. doi: 10.3390/ijerph19042385. PMID: 35206572.

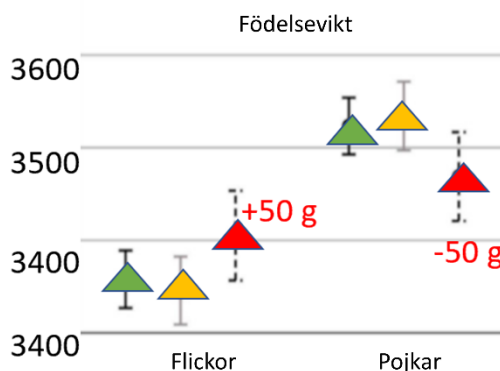
PFAS förs över från mamman till fostret under graviditeten. Detta innebär att högexponerade kvinnors barn kan påverkas av PFAS redan i livmodern. Barnets födelsevikt är en vedertagen markör för fostrets tillväxt och utveckling. Det finns ett flertal studier som funnit att födelsevikten är något lägre vid ökad halt av PFAS i mammans blod, men dessa studier har uteslutande gjorts vid låga exponeringsnivåer. Därför behövs studier vid högre exponeringsnivåer.

Vi identifierade alla barn som fötts i Blekinge mellan 1995 och 2013 i Medicinska födelseregistret. och inhämtade registeruppgifter om födelsevikt, graviditetens längd och störfaktorer såsom barnets ordningsnummer i syskonskaran, mammans utbildningsnivå och rökning. Studien omfattade 30 360 barn.

PFAS-exponeringen bestämdes efter var mamman bott under femårsperioden före förlossningen; i Ronneby med förorenat vatten, i Ronneby utan förorenat vatten eller i resten av länet. Eftersom PFAS-halten i dricksvattnet antas ha ökat med tiden, liksom halten av PFAS i kroppen hos dem som länge druckit förorenat vatten, skiljde vi mellan barn födda innan respektive efter 2005.

Adressbaserad exponeringsbedömning:

- ▲ Bakgrundsexponering: mamman hade inte bott i Ronneby (n=9,692)
- ▲ Medelxponering: mamman hade bott i Ronneby, men aldrig på adress med förorenat dricksvatten (n=3,452)
- ▲ Hög exponering: mamman hade bott i Ronneby på adress med förorenat dricksvatten (n=823)



Studiens viktigaste resultat

- Pojkar födda efter 2005 vägde i genomsnitt 54 g mindre än pojkar från övriga Blekinge om mamman haft förorenat vatten i hemmet
- Flickor födda efter 2005 vägde i genomsnitt 47 g mer än flickor från övriga Blekinge om mamman haft förorenat vatten i hemmet
- Innan 2005 fanns inga skillnader i födelsevikt mellan Ronnebybarnen och barnen från övriga Blekinge
- Efter 2005 fanns ingen skillnad i födelsevikt för barn till mödrar som bott i Ronneby utan förorenat vatten jämfört med barnen från övriga Blekinge
- Den observerade effekten av PFAS-exponering på födelsevikt är mycket mindre än vad man tidigare observerat i studier bland kvinnor med bakgrundsexponering.

Amning

Nielsen C, Li Y, Lewandowski M, Fletcher T, Jakobsson K. Breastfeeding initiation and duration after high exposure to perfluoroalkyl substances through contaminated drinking water: A cohort study from Ronneby, Sweden. *Environ Res.* 2022 May 1;207:112206. doi: 10.1016/j.envres.2021.112206.

Amning har positiva hälsoeffekter för både mamma och barn. En fungerande amning är beroende av både komplexa sociala faktorer och komplexa hormonella processer. Eftersom PFAS är hormonstörande finns det misstankar om att exponering skulle kunna störa bröstkörtlarnas utveckling och i förlängningen mammans förmåga att producera tillräckligt med bröstmjolk. Djurexperimentella studier har gett stöd för denna misstanke, och några studier av kvinnor med bakgrundsexponering av PFAS pekar i samma riktning. Hur amningen påverkas av hög PFAS-exponering vet man däremot inte.

Vår studie bygger på information om amning från BVC-journaler för 2079 barn som föddes i Ronneby kommun mellan 1999 och 2009. Vi samlade även in BVC-journaler från en jämförelsegrupp av 295 barn från Karlshamn. Information om andra viktiga faktorer som kan påverka amning hämtade också från BVC-journalerna, och användes för att göra justerade riskuppskattningar. Kvinnornas PFAS_exponering baserades på bostadsadresser och vattendistributionsdata.

- Bakgrundsexponering (jämförelsegrupp): Kvinnor som bott i Blekinge men aldrig i Ronneby under en femårsperiod innan förlossning
- Medelhög exponering: Kvinnor som bott i Ronneby, men aldrig med förorenat vatten på hemadressen under en femårsperiod innan förlossning
- Hög exponering: Kvinnor som bott i Ronneby, med förorenat vatten på hemadressen någon gång under en femårsperiod innan förlossning

Studiens viktigaste resultat

- Det var vanligare bland högexponerade mammor i Ronneby att inte lyckas etablera en fungerande amning än i jämförelsegruppen från Karlshamn, 5% jämfört med 2%
- En lägre andel av de högexponerade förstfödorskorna ammade när barnet var sex månader, 54%, jämfört med 65 % i Karlshamn (riskökning 60%, justerat för störfaktorer). Det var också vanligare att de börjat med tillägg av mjölkersättning vid tre månaders ålder
- Bland omfödorskor sågs ingen ökad risk för en förkortad amningsperiod

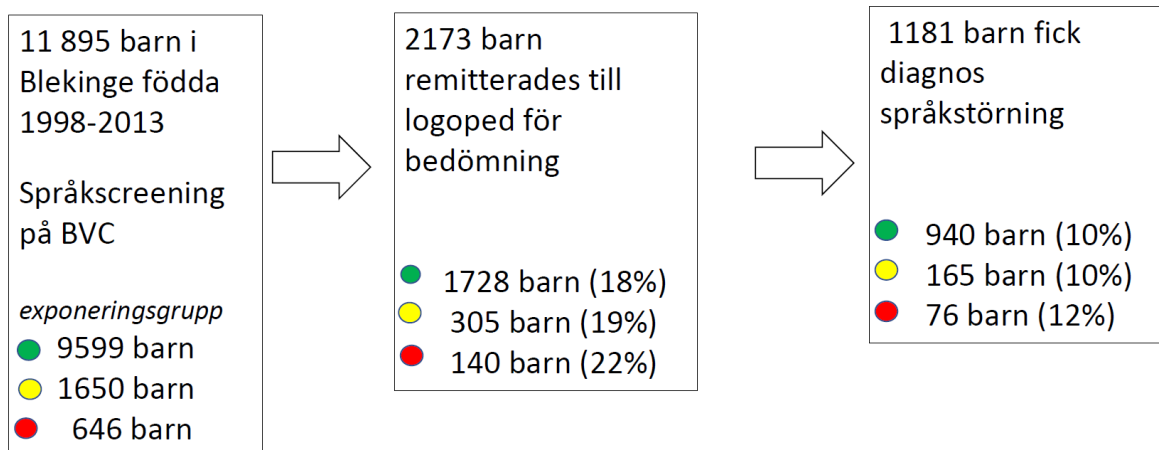
Språkutveckling

Stübner, C., Martinsson, M., Jakobsson, K., Gillberg, C., Nielsen, C., & Miniscalco, C. (2022). Developmental language disorders in preschool children after high exposure to perfluoroalkyl substances from contaminated drinking water in Ronneby, Sweden. *Environ Epidemiol.* 2022 Dec 14;7(1):e233. doi: 10.1097/EE9.000000000000233.

Exponering för PFAS under fostertiden misstänks kunna påverka hjärnans utveckling negativt, men resultaten från epidemiologiska studier är osäkra och studier från högexponerade populationer saknas. Språkförmåga är en bra markör för hjärnans utveckling, och sedan länge undersöks alla barn i Sverige på BVC på ett standardiserat sätt. Misstänks en språkstörning remitteras barnen till logoped för vidare utredning.

I studien ingår alla barn i Blekinge födda mellan 1998 och 2013, indelade i tre grupper med varierande grad av PFAS-exponering utifrån mammas adress:

- Bakgrundsexponering (jämförelsegrupp): Kvinnor som bott i Blekinge men aldrig i Ronneby under en femårsperiod innan förlossning
- Medelhög exponering: Kvinnor som bott i Ronneby, men aldrig med förorenat vatten på hemadressen under en femårsperiod innan förlossning
- Hög exponering: Kvinnor som bott i Ronneby, med förorenat vatten på hemadressen någon gång under en femårsperiod innan förlossning



Vi beräknade risken för remiss till logoped efter screening på BVC samt risken för språkstörningsdiagnos efter minst två kliniska bedömningar av logoped. I beräkningarna togs hänsyn till mammas ålder, utbildningsnivå och rökning samt barnets kön och ordning i syskonskaran. Detta är faktorer som har stor betydelse för barns språkutveckling.

Studiens viktigaste resultat

- Högexponerade barn i Ronneby hade en ökad risk att bli remitterade till logoped jämfört med bakgrundgruppen.
- Högexponerade flickor (men inte pojkar) hade en ökad risk att få en språkstörningsdiagnos.
- Mellangruppen i Ronneby hade inte någon ökad risk för remiss eller diagnos jämfört med barn från övriga Blekinge.
- Tidigare studier har inte visat att PFAS har påverkat språkutveckling. Våra fynd behöver därför bekräftas med fler välgjorda studier.

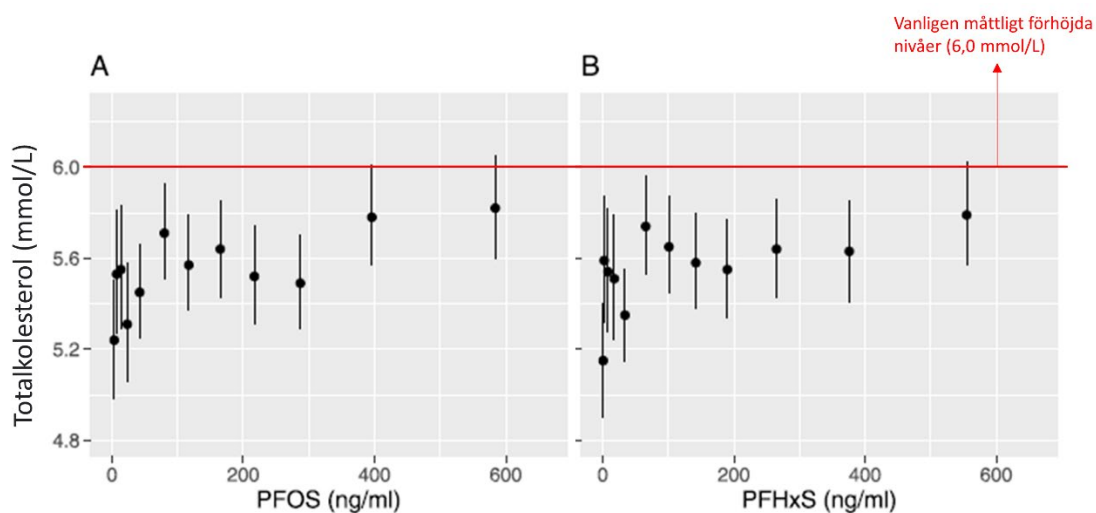
Biomarkörstudier – alla åldrar

Blodfetter

Li Y, Barregard L, Xu Y, Scott K, Pineda D, Lindh CH, Jakobsson K, Fletcher T. Associations between perfluoroalkyl substances and serum lipids in a Swedish adult population with contaminated drinking water. *Environ Health*. 2020 Mar 14;19(1):33. doi: 10.1186/s12940-020-00588-9.

Ett samband mellan exponering för PFAS och förhöjda halter av blodfetter, särskilt kolesterol, har iakttagits i ett flertal epidemiologiska studier, främst i allmänbefolkning med bakgrundsexponering. Det var därför angeläget att undersöka situationen i Ronneby, där många under lång tid har haft långt högre PFAS-exponering via dricksvatten.

1815 personer i åldern 20-60 år som deltog i den öppna provtagningen i Ronneby 2014-16 samt 130 personer från Karlshamn (kontrollområde utan PFAS-förorenat dricksvatten) ingick i studien. Samband mellan PFAS-halt och blodfetter beräknades med hänsyn taget till ålder, kön och BMI, som också påverkar halten av blodfetter.



Studiens viktigaste resultat

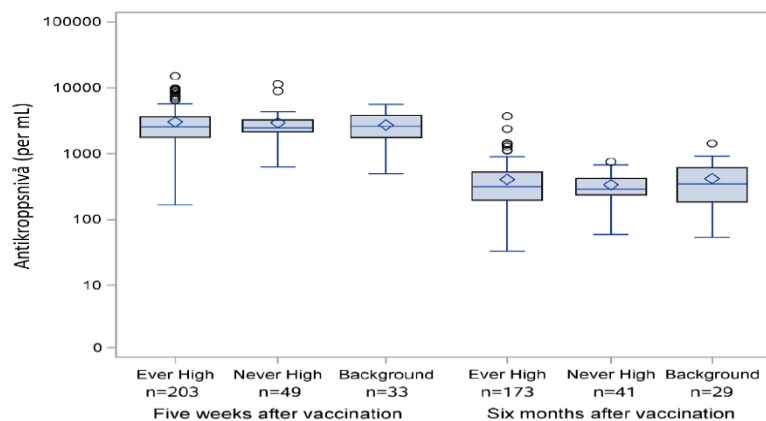
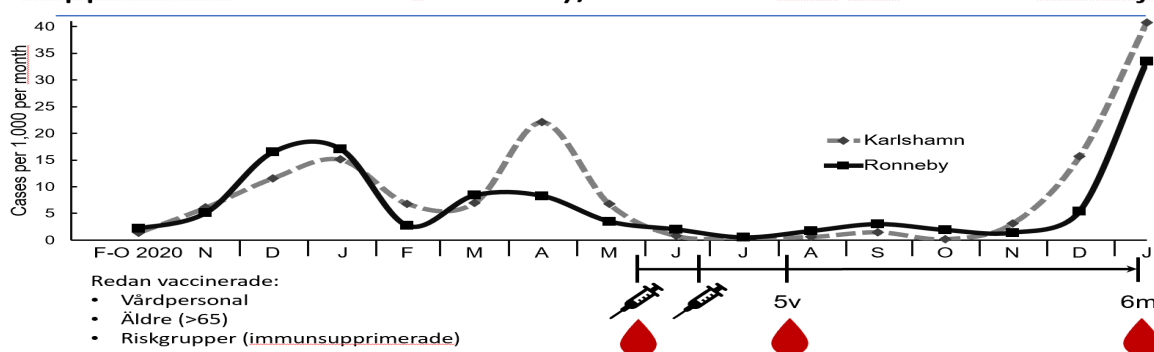
- På gruppnivå sågs 7–9 % ökning av totalkolesterol och LDL (det “onda” kolesterolet) bland deltagare från Ronneby jämfört med deltagare från Karlshamn.
- Riskökningen föreföll plana av vid de högsta PFAS-halterna. Detta har man även sett i studier vid hög exponering för PFOA.
- Våra fynd stärker att det verkligen finns ett orsakssamband mellan PFAS-exponering och blodfetter, särskilt kolesterol.

Antikroppsbyggning efter COVID-19-vaccinering

Andersson A, Lundgren A, Xu Y, Nielsen C, Lindh CH, Pineda D, Cederlund J, Pataridou E, Tøttenborg SS, Petersen KU, Fletcher T, Lagging M, Bemark M, Jakobsson K, Li Y. High exposure to perfluoroalkyl substances does not reduce antibody responses to COVID-19 vaccination – an observational study in adults from Ronneby, Sweden. Environ Health Perspect. Accepterad 2023

PFAS har i djurexperimentella studier visat sig kunna påverka immunförsvaret negativt, och observationer av sänkta antikropps nivåer efter barnvaccinationer har legat till grund för att ta fram riktvärden för högsta tillåtna halter av PFAS i dricksvatten. Data från vuxna har varit sparsamma och svårtolkade. Covid-19 pandemin - en ny sjukdom och nytt vaccin - gav ett unikt tillfälle att göra en vaccinstudie bland vuxna. Under sommaren 2021 deltog 319 personer från Ronneby och 48 personer från Karlshamn med enbart bakgrundsexponering för PFAS i en studie av vaccinationssvar efter två doser av ett mRNA-vaccin.

Rapporterad COVID-19 i Ronneby/Karlshamn och vår studies tidslinje



Förekomsten av antikropps svar och cellulärt immun svar mättes efter 5 veckor och efter 6 månader. I figuren visas antikroppshalter resultat från personer, som inte varit sjuka i Covid-19 innan eller under studiens gång,

Studiens viktigaste resultat

- Alla deltagare fick ett gott vaccinationssvar.
- Vi såg inga skillnader mellan exponeringsgrupperna, vare sig för antikropps nivåer eller cellulärt immun svar. Det fanns inte heller något samband mellan uppmätt PFAS-halt och vaccinationssvar.
- De som under barnaåren exponerats för PFAS hade inte sämre vaccinationssvar än de som exponerats enbart i vuxen ålder.
- Vi tror att skillnaden jämfört med vaccinstudier bland barn förklaras av att immunsystemet har mognat när man är vuxen.

Epigenetiska markörer

Xu Y, Jurkovic-Mlakar S, Li Y, Wahlberg K, Scott K, Pineda D, Lindh CH, Jakobsson K, Engström K. Association between serum concentrations of perfluoroalkyl substances (PFAS) and expression of serum microRNAs in a cohort highly exposed to PFAS from drinking water. *Environ Int.* 2020 Mar;136:105446. doi: 10.1016/j.envint.2019.105446.

Xu Y, Jurkovic-Mlakar S, Lindh CH, Scott K, Fletcher T, Jakobsson K, Engström K. Associations between serum concentrations of perfluoroalkyl substances and DNA methylation in women exposed through drinking water: A pilot study in Ronneby, Sweden. *Environ Int.* 2020 Dec;145:106148. doi: 10.1016/j.envint.2020.106148. Epub 2020 Sep 30.

Xu Y, Lindh CH, Fletcher T, Jakobsson K, Engström K. Perfluoroalkyl substances influence DNA methylation in school-age children highly exposed through drinking water contaminated from firefighting foam: a cohort study in Ronneby, Sweden. *Environ Epigenet.* 2022 Feb 4;8(1):dvac004. doi: 10.1093/eep/dvac004.

Man vet fortfarande förvånansvärt lite om de biologiska mekanismerna bakom hur exponering för PFAS kan leda till skadliga effekter. Några studier, mestadels på djur, har visat att förändring av s.k. epigenetiska processer i cellerna är en trolig mekanism. Epigenetik handlar om ärftliga förändringar, som inte beror på förändringar i DNA-sekvensen, utan i stället påverkar hur informationen i DNA-sekvensen utnyttjas i cellen, t ex vid syntes av proteiner.

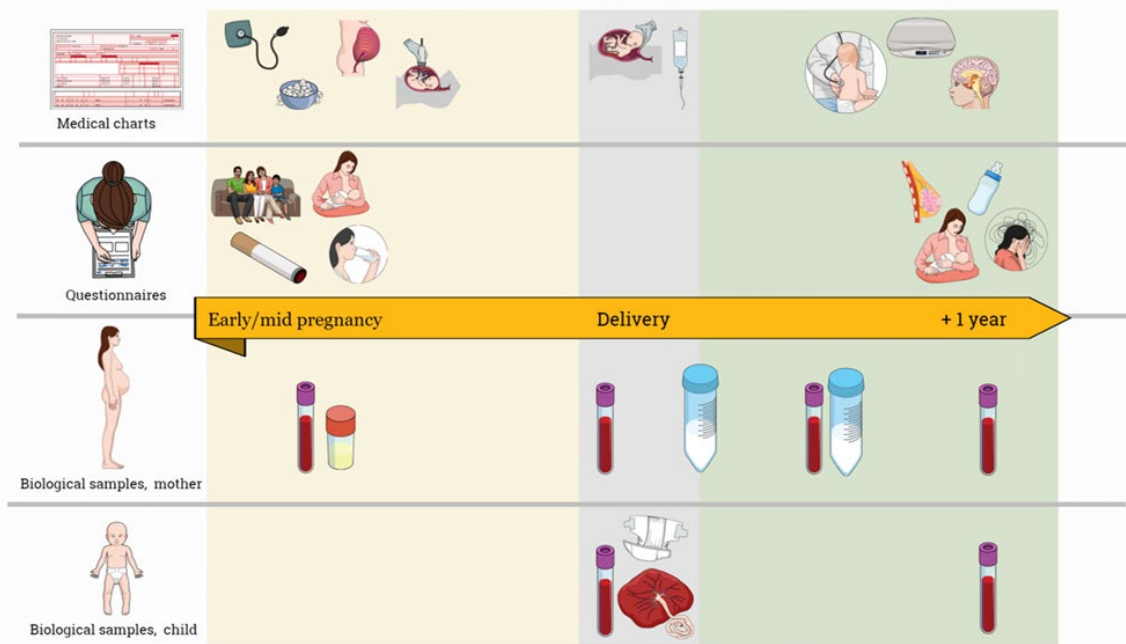
Epigenetiska markörer kan ge en fingervisning om cellulära skademekanismer. Vi har därför undersökt mönstret av ett stort antal epigenetiska markörer, så kallade mikroRNA, bland 293 kvinnor från Ronneby och Karlshamn. Därefter undersökte vi en annan epigenetisk markör, DNA-metylering, hos 59 kvinnor i 20–47 års ålder och hos 63 barn i skolåldern. För några av de många studerade markörerna fann vi högre halter bland dem med högst PFAS-exponering. Men våra studier är små, och det behövs betydligt större studier för att kunna verifiera fynden.

Studiernas viktigaste resultat

- Våra resultat indikerar att PFAS-exponering kan vara associerad med förändringar i epigenetiska markörer, vilka i sin tur är associerade med vissa specifika gener eller specifik function.
- Detta är av intresse när det gäller att förstå vad som händer på cellnivå, men mycket forskning återstår innan vi förstår vad detta innebär avseende hälsa och sjukdom.

Mor-Barn kohorten

Under åren 2015-2020 rekryterades 263 gravida kvinnor till en Mor-Barnkohort i samarbete med mödravårdsvården i Ronneby och Karlshamn. En översikt av insamlade uppgifter illustreras i nedanstående figur. Se även sid 8 i denna rapport.



Vi har mätt kvinnornas PFAS-halt i blodet under graviditeten och ser som förväntat att det i kohorten finns stor spridning i mödrarnas exponeringsnivåer. Det innebär att det kommer att finnas goda möjligheter att framöver följa PFAS-effekter i ett stort exponeringsintervall, från bakgrundshalter till kraftigt förhöjda halter.

Överföring av PFAS mellan mor och barn under graviditet och amning

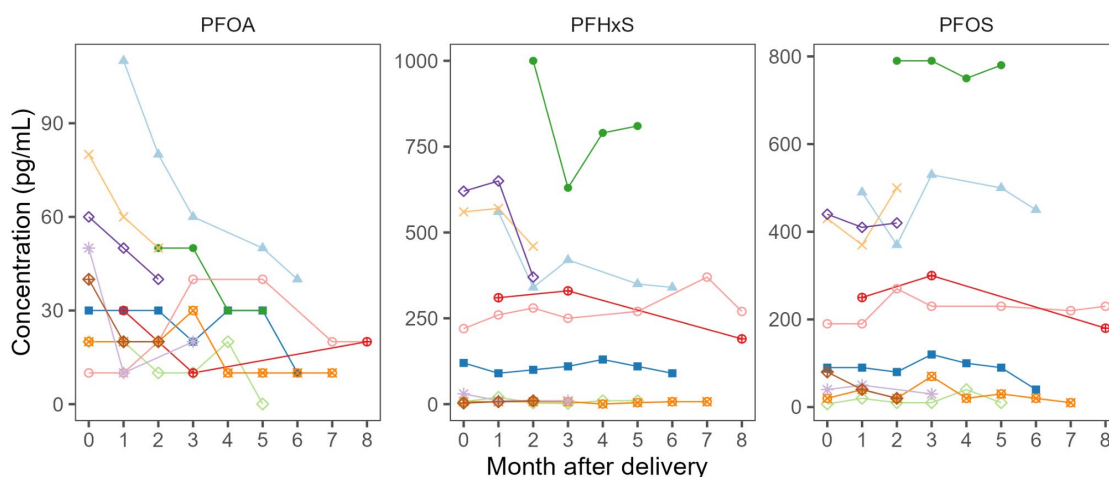
Annelise J. Blomberg,^{1,2*} Erika Norén,¹ Line S. Haug,³ Christian Lindh,¹ Azemira Sabaredzovic,³ Daniela Pineda,¹ Kristina Jakobsson,^{4,5} Christel Nielsen^{1,6} Transfer of perfluoroalkyl substances (PFAS) from serum to breastmilk in women highly exposed from contaminated drinking water: a study in Ronneby Mother-Child Cohort. *Environ Health Perspect.* 2023 Jan;131(1):17005. doi: 10.1289/EHP11292.

Blomberg AJ, Haug LS, Lindh C, Sabaredzovic A, Pineda D, Jakobsson K, Nielsen C. Changes in perfluoroalkyl substances (PFAS) concentrations in human milk over the course of lactation: A study in Ronneby mother-child cohort. *Environ Res.* 2022 Dec 15:115096. doi: 10.1016/j.envres.2022.115096.

Studier bland bakgrundsexponerade kvinnor har visat att PFAS överförs från mammas blod till bröstmjolk, som därmed kan bli en viktig exponeringskälla för spädbarn. Kunskap om hur stor överföringen är hos högexponerade mammor har saknats.

I den första studien ingick 126 mammor som lämnat ett blodprov vid förlossningen och minst ett bröstmjölksprov tidigt under amningsperioden.

I nästa studie undersökte vi hur bröstmjölakens PFAS-halt förändrades över tid hos 74 mammor som lämnat både ett kolostrumprov och ett prov på mogen bröstmjolk taget 4–12 veckor efter förlossningen. Vidare följdes elva mammor, som lämnade bröstmjolk under hela amningsperioden.



Studiernas viktigaste resultat

- Mammor med högre PFAS-halter i blodet hade även högre PFAS-halt i sin bröstmjolk.
- Halten i bröstmjolk var 1-4% av halten i mammas blod
- Halten av PFOS och PFHxS i bröstmjölken förändrades inte under amningsperioden, medan halten av PFOA tydligt minskade
- Man behöver klargöra hur mycket PFAS-exponeringen under amning betyder för barnet, i tillägg till den exponering som redan skett under graviditeten.
- Amningens välkända positiva hälsoeffekter måste vägas mot den risk som ökad PFAS-exponering kan innebära, så att välgrundade rekommendationer om amning för högexponerade kvinnor kan tas fram

Pågående och planerade studier

Modellering av historisk PFAS-exponering

Det finns inga bevarade vattenprover för analys av PFAS innan 2013. Därför måste vi hitta ett annat sätt att uppskatta befolkningens tidigare PFAS-exponering från dricksvatten. Viss information kan man få av de hydrogeologiska undersökningarna av vattenflöde och PFAS-halter i mark. Men det räcker inte för våra epidemiologiska studier.

För alla nyfödda finns sedan lång tid tillbaka bevarade blodprover i form av de sk PKU-proverna, en droppe torkat blod på ett papper. På det miljöanalytiska laboratoriet på AMM i Lund kan man numera analysera blod från PKU-prover även vid mycket låga PFAS-halter.

Just nu analyseras blod från PKU-prover från 288 barn från Blekinge. Syftet är att få en bild av hur nyfödda barns och indirekt även deras mödrars PFAS-nivåer har förändrats under perioden 1985-2013. Detta kan vi i ett senare steg använda för att bättre uppskatta även andras PFAS-exponering under olika tidsperioder eftersom vi känner till bostadsadresser och vet hur vatten distribuerades från de två vattenverken. Vår nuvarande enkla exponeringsmodellering kan därigenom bli mycket bättre.

Uppföljning i Mor-Barn-kohorten

Vi kommer att följa barnens hälsa och utveckling över tid på flera olika sätt:

- enkäter avseende barnets levnadsförhållanden, fysisk aktivitet, sjuklighet och könsutveckling
- information om barnens tillväxt och andra hälsodata från BVC-journaler
- kognitiva utveckling i samarbete med logoped och barnpsykiolog
- biologiska prover (blod, urin och avföring)
- rutinmässigt insamlade hälsodata från elevhälsovården
- skolresultat i ett senare skede

Under 2024 inleder vi nioårsuppföljningen av de äldsta barnen i kohorten. Vi kommer att fokusera särskilt på astma och allergier, infektionskänslighet och allmän och språklig utveckling.

Register- och journaldata - barn

Tillväxt

I ett flertal studier bland barn med PFAS-exponering vid bakgrunds nivåer har man sett en ökad förekomst av viktökning under småbarnsåren (avvikelse från den förväntade tillväxtkurvan). Det saknas dock studier av barn med hög exponering för PFAS.

Vi har fått tillgång till uppgifter om längd- och viktutveckling från BVC-journaler i Ronneby och Karlshamn för ca 2400 barn födda 1999–2009. Mammans och barnets årliga bostadsadresser ger information om PFAS-exponering från dricksvatten.

Neuropsykiatriska funktionsnedsättningar

Tidigare studier har inte visat att det finns en ökad risk för neuropsykiatriska funktionsnedsättningar vid PFAS-exponering vid bakgrunds nivåer, men det saknas studier vid hög exponering. Eftersom vi har funnit en ökad risk för språkstörning hos flickor, vars mammor bodde i området med förorenat dricksvatten, ska vi undersöka om det också finns en ökad risk för andra svårigheter såsom ADHD och autism. Vi planerar registerbaserade studier i Region Blekinges sjukvårddatabas.

Immunförsvar

Exponering för PFAS har relaterats till sämre antikroppssvar efter de vanliga barnvaccinationerna och möjligen även ökad infektionskänslighet hos barn. Tidigare studier har gjorts vid bakgrundsexponering, och det saknas kunskap om effekter vid hög exponering.

Vi studerar hela Blekinges befolkning och inhämtar uppgifter om sjukvårdsdiagnoser och läkemedelsuttag från regionala och nationella register. Vi ska undersöka om mammans PFAS-halt under graviditeten påverkar barnets risk för olika typer av immunrelaterade tillstånd, nämligen överkänslighet (astma, allergi och eksem), autoimmun sjukdom (glutenintolerans) och nedsatt immunförsvar (vanliga barninfektioner såsom förkylning, influensa och öroninflammation).

Registerstudier – alla åldrar

COVID-19 i Blekinges befolkning

COVID-19 pandemin förde med sig en unik möjlighet att studera hur PFAS-exponering påverkar infektionskänsligheten mot en helt ny sjukdom för vilken befolkningen helt saknade immunitet. Vi har tidigare beskrivit att antalet COVID-19-fall i Ronneby var förhöjt i förhållande till antalet fall i grannkommunen Karlshamn under pandemins första år. Vi kommer därför att fortsätta studera pandemins fortsatta utveckling i länet genom att undersöka risken för PCR-bekräftad COVID-19 från Folkhälsomyndighetens register SmiNet. Studien omfattar hela Blekinges befolkning.

Hjärt-kärlsjukdom

PFAS har visat sig vara associerat med förhöjd kolesterolhalt, som in sin tur är en välkänd riskfaktor för hjärtkärlsjukdom. Det är dock fortfarande inte klarlagt huruvida PFAS-exponering leder till en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. I denna studie undersöker vi om det finns ett samband mellan PFAS-exponering och risker för hypertoni, hjärtinfarkt och ischemisk stroke i Ronnebykohorten med hjälp av registerdata.

Leverpåverkan – en register- och biomarkörstudie

Ett samband mellan PFAS-exponering och på leverenzymerna och en ökad risk för leversjukdom har rapporterats flera studier, främst vid bakgrundsexponering. Data från högexponerade grupper saknas. Vi ska därför undersöka detta, dels som en registerstudie i Ronnebykohorten, dels i biobankade blodprover.

Antikroppssvar efter barnvaccination - en undersökning i fem svenska barnkohorter.

Denna studie syftar till att undersöka sambandet mellan PFAS-exponering och antikroppsnivåer efter vaccinering med olika typer av vacciner. Biobankat serum från fem svenska barnkohorter har analyserats, däribland serum från Ronnebybarn som deltog i den öppna provtagningen 2014-2015.

Den nationella studien koordineras av professor Anders Glynn, SLU, Uppsala.

Utsöndring av PFAS

Tidigare studier har visat att PFAS framför allt utsöndras via njurarna och magtarmkanalen. Att det går så långsamt beror bland annat på att det finns ett stort återupptag i tarmen och i njurarna, och att därmed endast en liten del försvinner ur kroppen.

I en pågående studie jämförs halten av en rad olika PFAS-föreningar i blod, urin och avföring och den totala mängden PFAS som försvinner per dag på olika sätt beräknas. Det verkar finnas betydande skillnader mellan olika PFAS-ämnen.

I en experimentell studie används läkemedel för att försöka blockera återupptaget i njurarna, respektive i tarmen. Vi vill veta om utsöndringen kan påskyndas på så sätt. Vi samarbetar med forskare i Danmark, som håller på med en liknande studie.

Andra PFAS-studier med medverkan från forskargruppen

2020

Nielsen C, Andersson Hall U, Lindh C, Ekström U, Xu Y, Li Y, Holmäng A, Jakobsson K Pregnancy-induced changes in serum concentrations of perfluoroalkyl substances and the influence of kidney function. . *Environ Health*. 2020 Jul 8;19(1):80. doi: 10.1186/s12940-020-00626-6. PMID: 32641055

Den uppmätta PFAS-halten i blodet förändras under graviditet. Orsaken är alla de omställningar som sker i kroppen under en normal graviditet. I denna studie jämförde vi PFAS-halten i blodprov tagna under tidig respektive sen graviditet i en grupp kvinnor med bakgrundsexponering för PFAS. Sådan kunskap behövs för att kunna jämföra resultat i olika studier av t ex födelsevikt.

Xu Y, Fletcher T, Pineda D, Lindh CH, Nilsson C, Glynn A, Vogts C, Norström K, Lilja K, Jakobsson K, Li Y. Serum Half-Lives for Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Acids after Ceasing Exposure from Drinking Water Contaminated by Firefighting Foam. *Environ Health Perspect*. 2020 Jul;128(7):77004. doi: 10.1289/EHP6785. Epub 2020 Jul 10.

Hög exponering för PFAS i dricksvattnet upptäcktes på flygplatsen i Arvidsjaur i augusti 2020. Vi fick ett unikt tillfälle att genast och vid upprepade tillfällen mäta halten i blodet av många PFAS-föreningar under sex månaders tid. På så sätt kunde vi beräkna halveringstiden av PFAS-föreningar med korta kolkedjor, som hade funnits i dricksvattnet. Dessa föreningar utsöndras snabbt.

Silva AV, Ringblom J, Lindh C, Scott K, Jakobsson K, Öberg M. A Probabilistic Approach to Evaluate the Risk of Decreased Total Triiodothyronine Hormone Levels following Chronic Exposure to PFOS and PFHxS via Contaminated Drinking Water. *Environ Health Perspect*. 2020 Jul;128(7):76001. doi: 10.1289/EHP6654. Epub 2020 Jul 8.

Denna studie handlar om att utifrån avancerade farmakologiska modeller och djurexperimentella data beräkna risk för påverkan på sköldkörtelhormoner efter lång tids exponering för PFAS via dricksvatten. I studien användes data om PFAS-halter från Ronneby, och resultat från en studie på apor. Studien har teoretiskt intresse när man vill jämföra olika sätt att modellera risk. Men sådana modeller måste alltid verifieras med resultat från verkligheten.

Martinsson M, Nielsen C, Björk J, Rylander L, Malmqvist E, Lindh C, Rignell-Hydbom A. Intrauterine exposure to perfluorinated compounds and overweight at age 4: A case-control study. *PLoS One*. 2020 Mar 16;15(3):e0230137. doi: 10.1371/journal.pone.0230137. PMID: 32176721; PMCID: PMC7075550.

I denna studie undersöktes 4-åringar från Malmö med övervikt och en jämförelsegrupp med normalvikt, sammanlagt drygt 1000 barn. Man fann inget samband mellan moderns PFAS-halter under tidig graviditet och barnens vikt vid 4 års ålder.

2021

Norén E, Lindh C, Glynn A, Rylander L, Pineda D, Nielsen C. Temporal trends, 2000-2017, of perfluoroalkyl acid (PFAA) concentrations in serum of Swedish adolescents. *Environ Int*. 2021 Oct;155:106716. doi: 10.1016/j.envint.2021.106716. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34144476.

Mellan år 2000 och 2017 lämnade sammanlagt 1200 tonåringar från södra Sverige blodprov för undersökning av bl a halten av olika miljöföroreningar. Man såg att halterna av PFOS, PFOA och PFHxS sjönk stadigt under hela perioden, medan halterna av PFNA och PFDA började sjunka först efter 2009.

2022

Aro R, Eriksson U, Kärrman A, Jakobsson K, Yeung LWY. Extractable organofluorine analysis: A way to screen for elevated per- and polyfluoroalkyl substance contamination in humans? *Environ Int.* 2022 Jan 15;159:107035. doi: 10.1016/j.envint.2021.107035.

I denna studie användes blodprover från vår biobank. Med avancerade kemiska metoder för screening av fluor-föreningar kunde man kvantifiera ”upptäckta” PFAS-ämnen som fanns vid bakgrundsexponering (prover från Karlshamn) och vid hög PFAS-exponering (prover från Ronneby). En sådan metod för screening skulle kunna vara ett bra verktyg för miljöövervakning.

Johanson G, Gyllenhammar I, Ekstrand C, Pyko A, Xu Y, Li Y, Norström K, Lilja K, Lindh C, Benskin JP, Georgelis A, Forsell K, Jakobsson K, Glynn A, Vogts C. Quantitative relationships of perfluoroalkyl acids in drinking water associated with serum concentrations above background in adults living near contamination hotspots in Sweden. *Environ Res.* 2022 Dec 16:115024. doi:10.1016/j.envres.2022.115024.

Rapport på svenska: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1651713/FULLTEXT03.pdf>

I denna studie kombinerades information om PFAS-halter i dricksvatten med avancerade farmakologiska modeller för upptag och utsöndring av PFAS. Syftet är att kunna beräkna vilka halter i blodet som kan tänkas uppstå i befolkningen på platser med förhöjda halter av PFAS i dricksvattnet, för att utifrån detta snabbare kunna göra bättre riskbedömningar.

Andra PFAS-studier av relevans i Ronneby

Birgersson L, Jouve J, Jönsson E, Asker N, Andreasson F, Golovko O, Ahrens L, Struve J. Thyroid function and immune status in perch (*Perca fluviatilis*) from lakes contaminated with PFASs och PCBs-

Abborre fiskad i en grund sjö på flygplatsområdet i Kallinge visade ha påverkan på sköldkörtelhormoner och immunologiska markörer.

Mussabek D, Ahrens L, Persson KM, Berndtsson R. Temporal trends and sediment–water partitioning of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in lake sediment. *Chemosphere* 2019;227:624-9

Mussabek D, Persson KM, Berndtsson R, Ahrens L, Nakagawa K, Imura T. Impact of the Sediment Organic vs. Mineral Content on Distribution of the Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) in Lake Sediment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17(16), 5642; <https://doi.org/10.3390/ijerph17165642>

Mussabek D, Söderman A, Imura T, Persson KM, Nakagawa K, Ahrens L, Berndtsson. PFAS in the drinking water source: Analysis of the contamination levels, origin and emission rates. *Water* 2023, 15(1), 137; <https://doi.org/10.3390/w15010137>

Studier av PFAS-förekomst i mark och vatten i Bredåkradeltat från avdelningen för Teknisk Vattenresurslära, LTH, Lunds universitet.

Finansiering av forskning inom Ronneby PFAS Research Program

Initial finansiering från hälso- och sjukvården i Södra Sjukvårdsregionen

Den öppna provtagningen i Ronneby för bestämning av PFAS-halt i blod under 2014-2015 finansierades i sin helhet inom den reguljära verksamheten på Arbets- och miljömedicinska kliniken i Lund (AMM Syd). Kliniken är en del av den specialiserade sjukvården i Skåne, Blekinge, Kronobergs län och södra Halland och finansieras genom sk solidarisk finansiering.

Forskningsmedel, sökta i konkurrens

Akutbidrag från FORMAS, dnr 216-2014-1709

Exponering för PFAS i dricksvatten - en studie i Ronneby kommun

4,89 MSEK, 2014-20216. Projektledare. Kristina Jakobsson, Lunds universitet.

Diarienummer FORTE 2015-00166

Exponering för perfluorerade ämnen i dricksvattnet och gravida kvinnors hälsa, födelseutfall och tillväxten hos barn upp till 7-års ålder.

Projektledare: Anna Rignell-Hydbom, Lunds universitet.

2,03 MSEK, 2016-2018

Diarienummer FORTE 2015-00732

Hög exponering för perfluorerade ämnen i dricksvatten - en studie med välkända och nya biomarkörer för effek

Projektledare: Kristina Jakobsson, Lunds universitet.

2,98 MSEK, 2016-2018

Diarienummer ALFGBG-539921

Hög exponering för perfluorerade ämnen i dricksvatten - en studie med välkända och nya biomarkörer för effekt

Projektledare: Kristina Jakobsson, Göteborgs universitet.

0,9 MSEK, 2016-2017

Diarienummer FORTE 2016-00155

Modellerad exponering för perfluorerade alkylsyror från dricksvatten i Brantafors, Ronneby

Projektledare: Kristina Jakobsson, Göteborgs universitet.

3,60 MSEK, 2017-2019

Diarienummer VR 2016-01003

Hälsoeffekter av exponering för perfluorerade ämnen under graviditet och tidigt i livet - rollen av epigenetik

Projektledare: Karin Engström, Lunds universitet.

2,80 MSEK, 2017-2020

Diarienummer ALFGBG-673911

Hög exponering för perfluorerade ämnen i dricksvatten - en studie med välkända och nya biomarkörer för effekt

Projektledare: Kristina Jakobsson, Göteborgs universitet

0,05 MSEK, 2017

Diarienummer FORMAS 2017-00875

Halveringstid för linjära och grenade perfluorerade alkylsyror efter avslutad exponering genom dricksvatten

Projektledare: Kristina Jakobsson, Göteborgs universitet.

2,63 MSEK, 2018-2020

Diarienummer FORMAS 2017-00875

Renal och gastrointestinal utsöndring av perfluorerade alkylsyror - en studie av mekanismer och halveringstid

Projektledare: Tony Fletcher, Göteborgs universitet.

2,70 MSEK, 2018-2020

Diarienummer FORMAS 2017-00896

Överföring av perfluorerade alkylsyror från mor till barn under graviditet och amning efter långvarig dricksvattenkontamination i Ronneby

Projektledare: Christel Nielsen, Lunds universitet.

2,99 MSEK, 2018-2020

Diarienummer ALFGBG-774131

Hög exponering för perfluorerade ämnen i dricksvatten - ett naturligt experiment i Ronneby

Projektledare: Kristina Jakobsson, Göteborgs universitet

0,25 MSEK, 2018

Diarienummer FORTE 2018-00389

En populationsbaserad studie om språkutveckling hos barn efter exponering för per- och polyfluorerade ämnen (PFAS)

Projektledare: Carmela Miniscalco Mattsson, Västra Götalandsregionen/Göteborgs universitet.

3,03 MSEK, 2019-2021

Diarienummer FORTE 2018-00588

Ger exponering för perfluorerade ämnen en ökad risk för vanliga kroniska sjukdomar relaterade till det metabola syndromet?

Projektledare: Ying Li, Göteborgs universitet.

1,43 MSEK, 2019-2020

Diarienummer FORMAS 2019-02344

Ronneby mor-barnkohort: säkrande av en globalt unik infrastruktur för PFAS-forskning

Projektledare: Christel Nielsen, Lunds universitet.

1,47 MSEK, 2019-2020

Diarienummer FORTE 2019-00601

Påverkar PFAS antikroppssvar efter vaccination enligt det svenska barnvaccinationsprogrammet?

Projektledare: Kristina Jakobsson, Göteborgs universitet.

1,2 MSEK, 2020-2021

Diarienummer VR 2019-01343

Elimination av perfluorerade alkylsyror -observationsstudier och humana experimentella studier

Projektledare: Kristina Jakobsson, Göteborgs universitet.

2,4 MSEK, 2020-2022

Finansiering från Sahlgrenska Akademien, Göteborgs universitet, av projektbunden doktorandplats med start 2020 för projektet Elimination av perfluorerade alkylsyror efter avslutad extern exponering (60% löneandel för doktorand under 4 år). Handledare: Kristina Jakobsson, Göteborgs universitet.

Diarienummer FORTE 2020-00112

Immunotoxicitet hos högexponerade för PFAS i Ronneby - immunosuppression, hypersensitivitet och autoimmunitet

Projektledare: Anna Saxne Jöud, Lunds universitet.

4,37 MSEK, 2021-2023

Diarienummer Crafoordska stiftelsen 202005096

Ronneby mor-barnkohort: Etablering av en världsunik forskningsdatabas för

studier av hälsoeffekter hos barn efter exponering för höga nivåer av miljöföreningen PFAS

Projektledare: Christel Nielsen, Lunds universitet.

400 kSEK, 2020

Kungliga Fysiografiska Sällskapet

Ronneby mor-barnkohort - skapande av en världsunik forskningsdatabas för studier av hälsoeffekter hos barn efter exponering för höga halter av miljöföreningen PFAS

Projektledare: Christel Nielsen, Lunds universitet.

85 kSEK, 2020

Diarienummer Crafoordska stiftelsen 20210546

Ronneby mor-barnkohort: etablering av en världsunik forskningsdatabas för studier av hälsoeffekter hos barn efter tidig exponering för höga halter av miljöföreningen PFAS

Projektledare: Christel Nielsen, Lunds universitet.

400 kSEK, 2021

Interreg Öresund-Kattegat-Skagerrak, NYPS 20303383

Occupational and Environmental Exposure and COVID-19 Research (EXCOVER) partnership.

Projektledare: Sandra Søgard Tøttenborg, Bispebjerg och Fredriksberg Hospital, Region

Hovedstaden, Københavns universitet. 75% av 552790 EUR, 2021

Diarienummer ALFGBG-965901

Perfluorerade ämnen (PFAS) - persistenta miljöföreningar med immunpåverkande effekt,

Projektledare: Kristina Jakobsson, Göteborgs universitet

1,2 MSEK, 2022-2024

Diarienummer Crafoordska stiftelsen 20220587

Hög exponering för miljöföreningen PFAS och den gravida kvinnans hälsa

Projektledare: Christel Nielsen, Lunds universitet.

400 kSEK, 2022

Diarienummer FORMAS 2022-01421

Placenta som ett nytt målorgan för PFAS toxicitet – epidemiologiska studier av graviditeter i Ronneby

Projektledare: Christel Nielsen, Lunds universitet.

3 MSEK, 2023-2025

Diarienummer European Commission: Marie Skłodowska-Curie Actions Postdoctoral Fellowship

101058697. Developmental toxicity of perfluoroalkyl substances (PFASs) in a population of highly-exposed children

Fellow: Annelise Blomberg. Handledare: Christel Nielsen, Lunds universitet.

2,23 MSEK, 2022-2024