
Allergi og miljø

Lis Keiding, DIKE

Astma, allergi og andre overfølsomhedssygdomme må naturligt være genstand for interesse i en miljømedicinsk sammenhæng. Dels er der tale om, at allergener i omgivelserne er en nødvendig forudsætning for de allergiske lidelser, dels spiller andre faktorer såsom irritativt virkende stoffer i miljøet en rolle for risikoen for udvikling af overfølsomhedssygdomme og forværring af symptomer derpå.

I disse år er der en tiltagende opmærksomhed på, at flere af de såkaldte atopiske sygdomme er blevet mere almindelige og må betragtes som folkesygdomme. Det drejer sig både om atopisk eksem (også kaldet astmaeksem eller børneeksem), allergisk snue i form af høfeber eller helårssnue og astma. Arvelig disposition vides at spille en stor rolle. Den stigning i forekomsten af disse sygdomme, som beskrives i mange undersøgelser fra industrialiserede lande, ser dog ud til at være sket inden for en periode, der er for kort til, at det kan forklares alene med et ændret genetisk grundlag for sygdommene. Der er således meget, der tyder på, at nogle faktorer i miljøet har en væsentlig indflydelse.

I Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter defineres miljøfaktorer meget bredt, og det er der formentlig også brug for ved vores søgen efter væsentlige faktorer for stigning i allergi og anden overfølsomhed. Hvor stor en del af forklaringen kan for børnenes vedkommende hentes i ændringer i livsstils-, arbejdsmiljø- eller andre miljøpåvirkninger af de kommende forældre, i forskydningen mod højere alder hos forældre, i fosterets miljø, i kostens ændrede sammensætning, udsæt-

telse for passiv rygning, allergener fra pelsbærende kæledyr i hjemmet, øget mængde husstøvmideallergener i dårligt ventilerede boliger eller ændret mønster for infektioner hos småbørn, efter at så mange bliver passet i vuggestuer mv., og antal søskende er blevet mindre ?

Hvor meget betyder det, at pollen kan være blevet mere allergifremkaldende pga. luftforurening i form af partikler, som kan påvirke både pollen og menneskers luftveje ? Hvad er dosis-respons forholdet for udvikling af allergier? Hvorfor ser det ud til, at allergi ikke så hyppigt forekommer hos børn på landet som i byerne, hvor udsættelse for nogle allergener sker på en anden måde ? Er den øgede forekomst af allergi i bedre socioøkonomisk stillede familier, som er vist i visse undersøgelser, reel ? Er vi blevet mere modtagelige over for allergener i omgivelserne, reagerer vi kraftigere på dem nu end tidligere, eller er det især forhold ved allergenerne selv, der har ændret sig?

Mange af de ovennævnte spørgsmål blev stillet, og forslag til projektemner blev formuleret på et arbejdsseminar for forskere og forebyggere om forebyggelsesrelevant forskning inden for børneallergi, afholdt af Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi (DIKE) i samarbejde med Sundhedsstyrelsen i august 1994. På seminaret blev der også givet en status for den nuværende viden om allergi hos børn, forekomst og årsager i Danmark. I Handlingsplan for en forstærket forebyggelse af astma og allergi, Sundhedsministeriet 1993, var et sådant seminar blandt Sundhedsministeriets initiativer. Handlingsplanen var iøvrigt udarbejdet i fællesskab med en række andre ministerier

i erkendelse af, at en stor del af forebyggelsen ligger inden for andre ministeriers ressort.

Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter har for nylig været med til at stille forslag til forskningsemner ved en eventuel fortsættelse af den humane del af Det Strategiske Miljøforskningsprogram. Her er allergiområdet et af de emner, der foreslås. Gode dyremodeller til forudsigelse af luftvejsallergi og astma hos mennesker ved udsættelse for forskellige stoffer i luftvejene savnes, og der er bl.a. meget, der er påtrængende at få undersøgt om betydningen af faktorer i hhv. bolig- og institutionsmiljøerne, arbejdsmiljøet og det ydre miljø for udvikling af allergiske luftvejslidelser. Herunder bør der ses på samvirken af forskellige faktorer på tværs af miljøerne, og der kan eventuelt foretages specielle undersøgelser

af befolkningsgrupper med særlig modtagelighed og særlig risikofyldt samlet eksponering.

Når man gennemgår litteraturen i internationale videnskabelige tidsskrifter om epidemiologiske undersøgelser af astma, allergi og andre overfølsomhedssygdomme, er der i de senere år gjort mange forsøg på at klarlægge udviklingstendenserne for disse sygdomme og mulige årsager dertil blandt miljøfaktorer. Klare svar på de mange spørgsmål er ikke givet endnu, og det forventes således, at forebyggelsesrettet forskning inden for sammenhænge mellem allergi og miljø vil få en væsentlig plads også i en række danske forskningsinstitutioner i den kommende tid, herunder i institutioner tilknyttet Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenter.

SOP-ELI og Miljø-SOP

Høgni Debes Joensen, Sundhedsstyrelsen

Sundhedsovervågningsprogrammet i embedslægeinstitutionerne (SOP-ELI)

Forslaget til sundhedslov i januar 1990 sammen med efterfølgende lovgivning og Sundhedsstyrelsens retningslinier for embedslægevæsenets opgaver for forebyggelsesområdet indebar, at embedslægernes forpligtelser i relation til sundhedsplanlægningen og forebyggelse blev opprioriteret. I forlængelse heraf opstod idéen om at udvikle et EDB-værktøj til

embedslægeinstitutionernes sundhedsovervågning i amtskommunerne.

Målet var at udvikle et system, der skulle sætte alle landets embedslægeinstitutioner i stand til at foretage overvågning og beskrivelse af de lokale sundhedsforhold.

Sundhedsovervågningsprogrammet er en nyskabelse, idet det giver beslutningstagere, centrale såvel som amtslige og kommunale, muligheder for at sammenligne sundhed og sygelighed i de forskellige amter og kommuner. I programmet indgår over 100 indikatorer, ho-

vedparten såkaldte sundhedsindikatorer, samt demografiske og socio-demografiske indikatorer. Endvidere indebærer systemets opbygning, at det er muligt for den enkelte bruger at lægge egne data ind i programmet.

Programmet giver mulighed for præsentation af data som landkort, søjlediagram, liniediagram, boksplot og tabel. Præsentationen af data kan ske på lands-, amts- eller kommuneniveau.

Programmet afvikles på PC og fylder sammen med data tilsammen 7 Mb. Til programmet er der af embedslægerne Søren Gustavsen og Søren Klebak udarbejdet en manual, mens datadelen er dokumenteret i et indikator-katalog. Programmet blev taget i brug i embedslægeinstitutionerne i starten af 1994, og der foregår en løbende afprøvning og fejlretning samtidig med embedslægernes brug af programmet i samarbejdet mellem amter og kommuner om sundhedsplanlægningen. Endvidere foregår en videreudvikling af programmet i samarbejde med WHO. Planen er at foretage en løbende opdatering af programmet.

I første omgang har programmet alene været tilgængeligt for embedslægeinstitutionerne, DIKE, Sundhedsministeriet og Sundhedsstyrelsen. Der har eksisteret et vist forbehold vedrørende udbredelsen af programmet til f.eks. amter og kommuner, idet forsvarlig anvendelse af programmet som grundlag for planlægning forudsætter statistisk og epidemiologisk forståelse samt viden om årsager til sygdom og sundhed.

Det er dog tanken, at datasystemet på længere sigt skal udbredes til en større kreds, idet der samtidig skal gøres opmærksom på de mangler og fejlkilder, som et sådant program kan være behæftet med.

Programmet er udviklet med støtte fra Sundhedsministeriets Sundhedspulje og Helsefonden. En styregruppe med deltagelse fra em-

bedslægevæsenet, DIKE og Sundhedsstyrelsen har i samarbejde med WHO's europakontor gennemført udviklingen.

Kompetencen i forbindelse med videreudvikling af sundhedsovervågningsprogrammet er henlagt til et redaktionsudvalg i Sundhedsstyrelsen, og formanden er overlæge Carl Hugod. Redaktionsudvalget har nedsat to arbejdsgrupper til at arbejde med programmets videreudvikling. Arbejdsgrupperne benævnes henholdsvis dataidentifikations- og softwaregruppen.

Miljørelateret sundhedsovervågningsprogram (Miljø-SOP)

Formålet med at få etableret et miljørelateret sundhedsovervågningsprogram er at registrere den geografiske forekomst af forskellige naturlige miljøforhold og forureninger mhp. en sammenkobling af disse variabler med data om sygdom, død mv. på en sådan måde, at sammenhænge mellem miljøvariabler og sygdom kan søges påvist.

Et sådant overvågningsprogram vil kunne bringe en øget forståelse med heraf følgende bedre grundlag for forebyggende foranstaltninger.

Videreudviklingen af projektet vil blive baseret på et pilotprojekt, der vil omfatte et begrænset geografisk område og visse årsager til sygdom og død.

Sundhedsstyrelsen og Embedslægeinstitutionen i Sønderjyllands amt agter at søge pilotprojektet gennemført i Sønderjyllands amt. Amtet har vist interesse for projektet, ligesom Kort- og Matrikelstyrelsen har været positiv og erklæret sig indforstået med at deltage i et sådant forsøg. Kort- og Matrikelstyrelsen har en lokal afdeling i Sønderjylland, hvilket i høj grad vil lette samarbejdet.

Embedslægeinstitutionen har aftalt med Industriafdelingen i Sønderjyllands amt, at de data, som i første omgang skal medtages, vedrører drikkevandskvalitet, affaldsdeponier, data fra spildevandsrensning, placering af særligt miljøbelastede virksomheder eller særligt belastede områder, for så vidt angår luftforurening og støj, samt støj- og trafikdata for det overordnede vejnet.

Pilotprojektet forventes igangsat i løbet af 1995. I første omgang vil projektet formentlig omfatte Vojens og Haderslevs kommuner og i

en senere fase blive udvidet til resten af Sønderjyllands amt.

Sundhedsstyrelsen agter at nedsætte en styregruppe på nationalt plan bestående af den lokale tekniske forvaltning, 5. og 6. afdeling i Sundhedsstyrelsen, Embedslægeinstitutionen, Miljøstyrelsen og Kort- og Matrikelstyrelsen. Gruppen kan suppleres ved behov. Man agter at kontakte WHO mhp. en associering.

Pilotprojektet forventes afsluttet i løbet af et år.

Alternativer til dyreforsøg

Eva Selzer Rasmussen, Levnedsmiddelstyrelsen

I de seneste år er der taget flere initiativer til at begrænse brugen af dyr til forsøg i den Europæiske Union. I Tyskland blev brug af dyreforsøg til test af dekorativ kosmetik forbudt allerede i 1986. I 1993 blev EF's kosmetikdirektiv ændret, så dyreforsøg til brug ved testning af kosmetiske indholdsstoffer eller kombinationer heraf forbydes fra januar 1998, hvis tilfredsstillende erstatninger er udviklede og videnskabeligt underbyggede. Samtidig har Europa-Parlamentet og Europa-Kommissionen vedtaget at søge den årlige anvendelse af forsøgsdyr halveret inden år 2000. Der foreligger dog ingen plan for, hvordan disse mål kan gennemføres.

Et generelt forbud mod brug af dyreforsøg til testning af kosmetiske indholdsstoffer vil formentlig ikke kunne gennemføres inden år 2000. *In vitro* tests (reagensglasforsøg) til afprøvning af kemiske stoffer for muligt kræft-

fremkaldende virkning har været brugt i 20 år. Sådanne tests afslører stoffernes evne til at beskadige arveanlæg i bakterier og i celler fra pattedyr. Ved afprøvning af andre typer af giftvirkninger er der endnu ikke opnået international enighed om anvendelse af alternativer til dyreforsøg.

Der er dog sket en meget stor udvikling indenfor dette område i de senere år. Simple kemiske tests, hvor stoffers påvirkning af proteinstrukturer måles, bruges af mange fabrikanter ved forundersøgelser for øjen- og hudirriterende effekter. En simpel test med en kemisk fremstillet hudmembran og et metal detektions system blev desuden godkendt af USA til påvisning af ætsende stoffer i 1993.

Nye dyrkningsteknikker har også revolutioneret mulighederne for at genskabe cellers spe-

cialiserede egenskaber i laboratoriet. Celler dyrkes nu i vid udstrækning på membraner eller net med mikroskopiske porer, hvor de ofte gendanner væv, hvis strukturer i meget høj grad ligner de oprindelige. Evnen til at gendanne vævets strukturer og funktioner fremmes også ved at flere forskellige celler fra vævene dyrkes sammen. Herved forsyner cellerne hinanden med de nødvendige hormoner og andre vækstfaktorer.

De nye teknikker har lagt grunden til en ny industri - vævs opbygnings arbejde (tissue engineering). Der arbejdes flere steder kommercielt med fremstilling af kunstig menneskelig hud, og fremstilling af knoglemarv, lever og tarmvæv i laboratoriet er under udvikling. Kunstig menneskelig hud fremstilles nu i metermål. Udgangspunktet er celler fra hårsække eller fra den hud, der kasseres efter omskæringer. Først dyrkes celler fra underhuden på et nylonnet nedsænket i næringsvæske i 4 uger. I løbet af denne periode udskiller cellerne vævskomponenter, og der dannes derved et sammenhængende underhudsvæv. På vævet udsås nu isolerede overhudsceller, der vokser sammen med den underliggende hud og danner en flerlaget, meget vellignende, overhud. Hvis vævet nu løftes op, så det kommer i kontakt med luften, og calcium koncentrationen i mediet ændres, dannes der yderligere et hornlag.

Den kunstige hud anvendes til behandling af brandsår og bruges også til afprøvning af forskellige giftvirkninger. Systemet er allerede godkendt til klassificering og mærkning af stoffer for ætsende effekter i USA og Canada, og flere lande kan ventes at følge denne godkendelse. Hudmodeller (med og uden hornlag) bruges også af industrien ved påvisning af hud- og øjenirriterende effekter og til påvisning af giftvirkninger, fremkaldt af sollys (fototoksicitet). Der er iværksat flere store valideringsprogrammer, hvor resultater fra sådanne modeller sammenlignes med resultater fra dyreforsøg og kendte effekter hos mennesker. Øjenirritations tests i kaniner er blandt de mest kritiserede forsøg fra en etisk synsvinkel, og alternativerne på dette område er langt fremme.

Miljøstyrelsen har iværksat, at Institutet for Toksikologi ved Levnedsmiddelstyrelsen deltager i validering af alternative tests til brug ved øjenirritations testning og testning for akut forgiftning (systemisk giftighed).

Udviklingen af de alternative metoder betyder, at det er nu teknisk muligt at undgå at bruge dyr til test for ætsende effekter. Forhåbentlig vil en international enighed om dette kunne opnås inden 1998. Der er også udviklet effektive *in vitro* modeller for hudabsorption, som er baserede på brug af isoleret hud fra mennesker eller dyr. Der er udviklet mange lovende *in vitro* metoder for øjen- og hudirritation, og sådanne metoder vil formentligt helt eller delvis kunne erstatte dyreforsøgene inden år 2000. *In vitro* metoder til bedømmelse af akut forgiftning er under validering, men en fuldstændig erstatning af dyreforsøgene på dette område kan ikke forventes foreløbigt. Det vil endvidere være muligt at nedsætte antallet af dyr, der anvendes ved andre typer giftighedsafprøvninger.

Et stigende antal producenter anvender ikke dyreforsøg til testning af færdige kosmetiske produkter. De fysiske-kemiske egenskaber ved færdige kosmetiske produkter kan i betydelig grad forandre giftigheden af de enkelte indholdsstoffer gennem ændring af stoffernes evne til at trænge gennem huden. Dette forhold kan der dog tages højde for ved brug af *in vitro* modeller af hudens evne til at absorbere stofferne. Et generelt forbud mod brug af dyreforsøg til test af færdige kosmetiske produkter vil derfor formentligt kunne gennemføres inden 1998. I den Europæiske Union blev der dog anvendt under 1% af det samlede antal forsøgsdyr til kosmetiktestning i 1991. Derfor vil et forbud mod testning af kosmetik kun kunne medføre en ringe begrænsning af antallet af forsøgsdyr.

Levnedsmiddelstyrelsen og Miljøstyrelsen har netop udgivet to rapporter, der beskæftiger sig med mulighederne for at indføre alternativer til dyreforsøg ved vurdering af giftvirkninger for mennesker (se side 15).