



Sprayprodukter, kemiske stoffer og astma i rengørings- branchen

Slutrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden

Projektnr: 06-2017-03 / 20175100199

Marie Frederiksen, Niels Hadrup, Camilla Sandal Sejbæk, Jorid Birkelund Sørli, Vivi Schlünssen, Karin Sørig Hougaard, Esben Meulengracht Flachs, Harald Meyer, Karen Bo Frydendall, Peder Wolkoff og Per Axel Clausen

Sprayprodukter, kemiske stoffer og astma i rengøringsbranchen

Marie Frederiksen, Niels Hadrup, Camilla Sandal Sejbæk, Jorid Birkelund Sørli, Vivi Schlünssen, Karin Sørig Hougaard, Esben Meulengracht Flachs, Harald Meyer, Karen Bo Frydendall, Peder Wolkoff og Per Axel Clausen

NFA-rapport

Titel	Sprayprodukter, kemiske stoffer og astma i rengøringsbranchen
Forfattere	Marie Frederiksen, Niels Hadrup, Camilla Sandal Sejbæk, Jorid Birkelund Sørli, Vivi Schlünssen, Karin Sørig Hougaard, Esben Meulengracht Flachs, Harald Meyer, Karen Bo Frydendall, Peder Wolkoff og Per Axel Clausen
Udgiver	Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA)
Udgivet	November 2021
Finansiel støtte	Arbejdsmiljøforskningsfonden (06-2017-03 / 20175100199)
Internetudgave	www.amff.dk (se under afsluttede projekter)

Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Lersø Parkallé 105
2100 København Ø
Tlf.: 39165200
Fax: 39165201
e-post: nfa@nfa.dk
Hjemmeside: nfa.dk

Forord

Arbejdsmiljøforskningsfonden (AMFF) havde i 2017 'Luftvejs- og hudlidelser' som et af hovedtemaerne i første opslag, herunder blev bevilget penge til projektet 'Sprayprodukter, kemiske stoffer og astma i rengøringsbranchen'.

Hovedformålet med projektet var at opbygge viden, så man kan undgå de mest u hensigtsmæssige kemikalier i rengørings-sprayprodukter, som kan kobles til astma. Det blev gjort bredt og omfattede litteraturstudier, eksponerings- og toksikologiske undersøgelser samt en epidemiologisk afdækning af risikoen for at få astma blandt ansatte, der arbejder med rengøring.

Projektet blev udført som et samarbejdsprojekt mellem Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling på Bispebjerg Hospital og Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA). Det har været en tværfaglig projektgruppe med bl.a. læger, toksikologer, epidemiologer og kemikere, der alle har bidraget inden for hver deres område.

Vi vil gerne takke følgegruppen, som bestod af repræsentanter fra 3F, FOA, Kosmetik- og Hygiejnebranchen, Arbejdstilsynet samt Branchefællesskab for Arbejdsmiljø | Transport, Service, Turisme og Jord til bord, for deres bidrag til gode diskussioner undervejs og i den afsluttende formidling af projektet.

Projektet blev udført fra februar 2018 til august 2021 med støtte fra Arbejdsmiljøforskningsfonden (06-2017-03 / 20175100199).

Marie Frederiksen,
Seniorforsker og projektleder.

Indhold

Forord	3
Indhold	4
Sammenfatning	5
Summary	7
1. Indledning	9
2. Formål	10
3. Fremgangsmåde og resultater	10
3.1. Litteraturstudie	11
3.2. Registerstudie	13
3.3. Kortlægning af forbrug	14
3.4. Udvælgelse af produkter til test	17
3.5. Eksponeringskarakterisering	18
3.6. Toksikologisk vurdering	22
3.6.1. Litteraturgennemgang	22
3.6.2. <i>In vitro</i> screening	27
3.7. Sundhedsmæssig vurdering	28
4. Konklusion, anbefalinger og perspektivering	29
5. Publikationer og produkter fra projektet	30
6. Referencer	32

Sammenfatning

Der findes en omfattende international litteratur om rengøringsprodukter og mulige luftvejseffekter. I mange af studierne er både eksponering og helbredseffekter ofte selvrapporerede. Dertil kommer, at viden om konkrete virkningsmekanismer er begrænset for specifikke kemikalier, og at der for mange stoffer stort set ingen viden findes i forhold til deres effekter på luftvejene. Anvendelse af rengøringsprodukter i sprayform kan medføre øget udsættelse sammenlignet med applikation med andre metoder, og applikation med spray kan dermed bidrage til de observerede effekter. I Danmark er der begrænset viden om sprayprodukter til rengøring, lige fra type og anvendte mængder, til om der er øget risiko for astma blandt danske rengøringsarbejdere. Det er baggrunden for nærværende projekt.

I projektet blev samspillet mellem sprayprodukter, deres indholdsstoffer og forekomsten af astma i rengøringsbranchen undersøgt bredt, bl.a. i form af litteraturstudier, kortlægning af markedet, toksikologisk screening, konkrete eksponeringsscenerier samt et studie i danske registre. Formålet med projektet var at opbygge viden, der kan anvendes til at nedbringe udsættelsen for skadelige kemikalier i rengøringsbranchen (fx i form af anbefalinger til branchen baseret på generet viden om giftighed og eksponering), samt at afdække om der i Danmark er øget risiko for at få astma, hvis man arbejder i rengøringsbranchen. Disse forhold blev undersøgt i en række delaktiviteter:

a) Omfattende gennemgang af litteraturen om effekter af kemikalier i rengøringsprayprodukter på luftvejene, inklusiv epidemiologiske studier, humane inhalations- og dyreforsøg, feltundersøgelser og toksikologi. Det blev på basis heraf vurderet, at man i forhold til effekter i luftvejene bør være særligt opmærksom på især korrosive stoffer (syrer/baser) samt kvaternære ammoniumforbindelser.

b) Kortlægning af sprayprodukter til rengøring og/eller desinfektion på det danske marked. Kortlægningen anvendte Produktregisteret, dels til afsøgning og dels til optrævling af indholdsstoffer. Data herfra blev suppleret med andre åbne kilder. På basis af mere end 100 identificerede produkter viste det sig, at de hyppigst forekommende produkttyper på sprayform er glasrens, desinfektionsmidler, bad-/toiletrens samt ovn- og grillrens.

c) Eksponeringsforsøg i et klimakammer blev udført for 19 produkter udvalgt baseret på kortlægningen. Produkterne var 6 trykdåsesprays og 13 triggersprays inden for en række forskellige produktkategorier. Der blev primært målt partikler i en bred vifte af størrelser til evaluering af eksponeringsscenerierne. En lang række parametre blev undersøgt inkl. størrelsesfordeling ved forskellige dosisniveauer og dyser, massegenereringshastigheder, luftbåren fraktion og effekt af at spraye i en klud sammenlignet med en hård overflade. Tidsudviklingen i kammeret blev yderligere sammenlignet med modelberegninger fra ConsExpo Web. Resultaterne viste, at trykdåse- og triggersprays leverer produktet med ca. samme hastighed, men for trykdåsesprays bliver ca. dobbelt så meget af produktet luftbåren og halveringstiden fordobles. Dermed øges risikoen for eksponering ved trykdåsesprays i forhold til triggersprays. Forsøgene viste også, at der var stor forskel (faktor 10) på mængden af dannede partikler fra samme produkt

ved brug af forskellige dyser, samt hvis man sprayer på en klud. Ved at spraye 1 cm fra kluden kan der opnås en reduktion på 90 % i forhold til at spraye direkte på en hård overflade.

d) Test af produkter i en kunstig lunge. Otte af de udvalgte 19 produkter var ikke korrosive og kunne testes *in vitro* for effekt i lungerne i et såkaldt *Constrained Drop Surfactometer*, (CDS). Deri undersøges kemikalier eller produkters effekt på lungesurfaktant, hvilket er en markør for akut lungetoksicitet. Ingen af de otte undersøgte produkter gav effekter ved den laveste dosis, mens to gav effekt ved den maksimalt testbare dosis. Denne dosis er dog så høj, at den er usandsynlig ved normal brug af produkterne, og dermed er det usandsynligt at surfaktantfunktionen hæmmes ved almindelig brug.

e) Detaljeret toksikologisk gennemgang af 28 udvalgte indholdsstoffer. Blandt stofferne identificeret i kortlægningen blev udvalgt 28 stoffer ud fra prædikterede effekter (inhalation eller irritation) med computermødelles (*Quantitative Structure Activity Relationship*, QSAR) samt ud fra forudgående viden om stoffernes fysisk-kemiske egenskaber og toksicitet. Vi kunne identificere et muligt potentiale for induktion af astma for fire af de 28 stoffer. Samtidig identificerede vi store videnshuller omkring indholdsstoffernes evne til at inducere astma - også for stoffer, hvor QSAR modellerne forudser, at de kan have et sådant potentiale.

f) Registerstudie af risikoen for at udvikle astma som følge af rengøringsarbejde. Vi benyttede den danske landsdækkende, registerbaserede arbejdsmiljøkohorte DOC*X, hvorfra vi hentede information om rengøringsarbejde fra perioden 1998 til 2015. For unge arbejdstagere (16-20 år) uden forudgående udsættelse for potentielt astmafremmende arbejdsmiljø så vi, at der var en dosisafhængig effekt af antal år med rengøringsarbejde og udvikling af astma; jo flere års arbejde med rengøring, des højere risiko for at få astma. Denne effekt ses ikke generelt blandt rengøringspersonale, hvilket kunne tyde på en "healthy worker effect".

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

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

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

Summary

There is substantial international literature on cleaning products and potential respiratory effects. In many of these studies, both exposure and health effects are self-reported. In addition, knowledge on subtle modes of action for specific chemicals is limited, and for many chemicals, there is almost no knowledge about their respiratory effects. Application of spray cleaning products may lead to increased exposure compared to other application methods, and spray application may thus contribute to the observed effects. In Denmark, the knowledge about usage of spray cleaning products is limited, ranging from type and amounts of products to whether there is an increased risk of asthma among Danish professional cleaners. This is the background for the current project.

In the current project, the interaction between spray cleaning product, the ingredients, and the prevalence of asthma in the cleaning sector was investigated broadly and included literature reviews, mapping of the market, toxicological screening, exposure scenarios and a register-based study. The aim of the project was to gather knowledge, which can be used for reducing exposure to harmful chemicals in the cleaning sector (e.g. by recommendations to the sector based on generated knowledge on toxicity and exposure) and investigating if there is an increased risk of asthma when working as a professional cleaner in Denmark. These issues were addressed in a number of activities:

- a) Comprehensive literature review on respiratory effects of spray cleaning products including epidemiological studies, human inhalation and animal experiments, field studies and toxicology. Based on this review, chemicals of concern regarding respiratory effects are corrosive chemicals (strong acids and bases) and quaternary ammonium compounds.
- b) Mapping of the Danish market of spray products for cleaning and/or disinfection. The mapping utilized the Danish Product Registry for searches and full ingredients lists. This data was supplemented with open sources as well. Based on more than 100 identified products, the most common types of spray products were glass cleaners, disinfectants, bathroom/toilet cleaners, and oven/BBQ cleaning agents.
- c) Exposure scenarios in climate chamber for 19 selected products based on the mapping. The products were 6 pressurized can sprays and 13 trigger sprays covering various product categories. Primarily, particles were measured for the exposure scenarios with a broad array of particle sizes covered. A number of parameters were investigated including particle size distributions at different dose levels and with different nozzles, mass generation rate, and airborne fraction as well as the effect of spraying into a cloth compared to a hard surface. The decay of particles in the chamber was modelled using ConsExpo Web. The results showed that pressurized cans and trigger sprays deliver the product approximately at the same rate; however, when using pressurized cans, twice as much of the product becomes airborne, and the half-life in the chamber doubles. Therefore, there is a larger risk of exposure when using pressurized cans compared to trigger sprays. The experiments also showed that there is a great difference (factor of 10) in the amount of generated particles from the same product using different nozzles or if spraying into a cloth. When spraying into a cloth at 1 cm distance, the amount of particles in the air is reduced by 90% compared to spraying at a hard surface.
- d) Test of products in an 'artificial lung'. Eight of the 19 selected products were not corrosive and were eligible for an in vitro test of effects in the lungs, the so-called *Constrained Drop Surfactometer (CDS)*. Herein, chemicals or products can be tested for their effect on the function of lung

surfactant, which is a marker for acute lung toxicity. None of the eight tested products had an effect at the lowest level tested, while two had an effect at the maximum testable level. However, this dose is so high that is unlikely to result from normal usage of the products; thus, it is unlikely that the lung surfactant is inhibited at normal usage.

e) Detailed toxicological assessment of 28 selected substances. Among the substances identified in the mapping, 28 chemicals were selected based on their predicted effects (inhalation and irritation) in computer models (*Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR*) as well as based on prior knowledge on the physico-chemical properties and toxicity of the substances. We could identify potential for induction of asthma in four of the 28 substances. At the same time, we identified large knowledge gaps regarding asthma inducing potential – also for substances where QSAR predicts them to have such potential.

f) Register-based study on risk of asthma and professional cleaning. We used the nationwide Danish Occupational Cohort, DOC*X, where information on professional cleaning in the period 1998 to 2015 was retrieved. For young workers (age 16-20 y) without prior exposure to a potentially asthma-promoting working environment, a dose-dependent effect of years of cleaning was observed; the longer time working with professional cleaning, the larger the risk of getting asthma. This effect was not observed generally among professional cleaners, which may indicate a 'healthy worker effect'.

Many aspects of spray products were investigated in relation to the Danish cleaning sector. This has been collected in a number of recommendations for the cleaning sector:

- Avoid spray application if possible
- Consider other ways of applying the product, particularly pressurized spray cans are problematic
- If spray is used, then spray close into a cloth (1 cm distance)
- Avoid spray products containing strong acid or base, and based on the precautionary principle, quaternary ammonium compounds should also be avoided.
- Substitute unwanted substances – but with well-investigated, non-harmful substances

We hope that this project will push the process of limiting the use of spray products, which is already going on in the sector, even further – and potentially get the message to a broader audience. If it is not possible to avoid spray products, the recommendations on the specific substances in the products and ways of reducing exposure can be used.

1. Indledning

Rengøring og professionel rengøring er en uundværlig del af vores samfund. Effektiv rengøring kræver virksomme rengøringsmidler og ofte også en hurtig og effektiv arbejdsgang. Ikke desto mindre er det vigtigt, at rengøringspersonale (eller privatpersoner) ikke udsættes for sundhedsskadelige påvirkninger under arbejdet.

Der findes en omfattende international litteratur om rengøringsprodukter og deres mulige skadelige effekter på luftvejene (Nielsen & Bach, 1999; Quirce & Barranco, 2010; Siracusa et al., 2013; Vizcaya et al., 2015; Zock et al., 2010). Heri ses blandt andet at rengøringsassistenter oftere har astma og astmalignende symptomer sammenlignet med ansatte i de fleste andre jobgrupper. Mange af studierne er imidlertid uspecifikke, og både eksponering og helbredseffekt er ofte selvrapporterede. Dertil kommer, at viden er begrænset om konkrete virkningsmekanismer for specifikke kemikalier, og at der for mange stoffer stort set ingen viden findes om deres helbredseffekter. Selvom det ikke er klart, hvilke kemikalier, processer eller mekanismer der ligger bag, så tyder det på, at der er en sammenhæng med brugen af sprayprodukter. Anvendelsen af spray giver bl.a. hurtig applikation af midlet og måske en mere effektiv arbejdsgang, men når man sprayer et produkt i luften øger man også udsættelsen for indholdsstofferne i produktet.

Rengøringsmidler er et vidt begreb, men de består typisk af komplekse blandinger af kemikalier (Bello et al., 2009; Gerster et al., 2014). Det kan fx være klor, ammoniak, monokloramin, og natriumhydroxid, som er eksempler på luftvejsirritanter (Arif & Delclos, 2012; Vizcaya et al., 2011). Det kan også være stoffer, som er mistænkt for at udløse astma, fx kvaternære ammoniumforbindelser (Gonzalez et al., 2014). Der findes meget begrænset viden om den enkelte persons eksponering under selve rengøringsprocessen og om, hvor ofte den gentages. Nogle få luftmålinger bekræfter dog at personer, der gør rent, er udsat for adskillige målbare irritanter (Melchior Gerster et al., 2014).

Branchefællesskab for Arbejdsmiljø | Transport, Service, Turisme og Jord til bord har tidligere opfordret til at mindske brugen af sprayprodukter til rengøring eller helt erstatte med andre metoder (BFA, 2007, 2018). Man ved dog generelt meget lidt om, forbruget af sprayprodukter er i den danske rengøringsbranche.

Der er aktuelt heller ikke overblik over prævalensen eller incidensen af astma i rengøringsbranchen i Danmark. Generelt anses mellem 10 og 25 % af astma, der er opstået i voksenalderen, at være relateret til arbejdet (Kogevinas et al., 2007; Torén & Blanc, 2009). I Danmark arbejder ca. 50.000 personer med rengøring som hovederhverv (DI, 2015). Derudover indgår rengøringsopgaver som en naturlig del af arbejdet i en række job, fx i restaurationsbranchen og i sundhedsvæsenet.

I Danmark er der begrænset viden om sprayprodukter til rengøring, lige fra anvendte mængder til eksponering og giftighed eller om der er øget risiko for astma blandt danske rengøringsarbejdere.

2. Formål

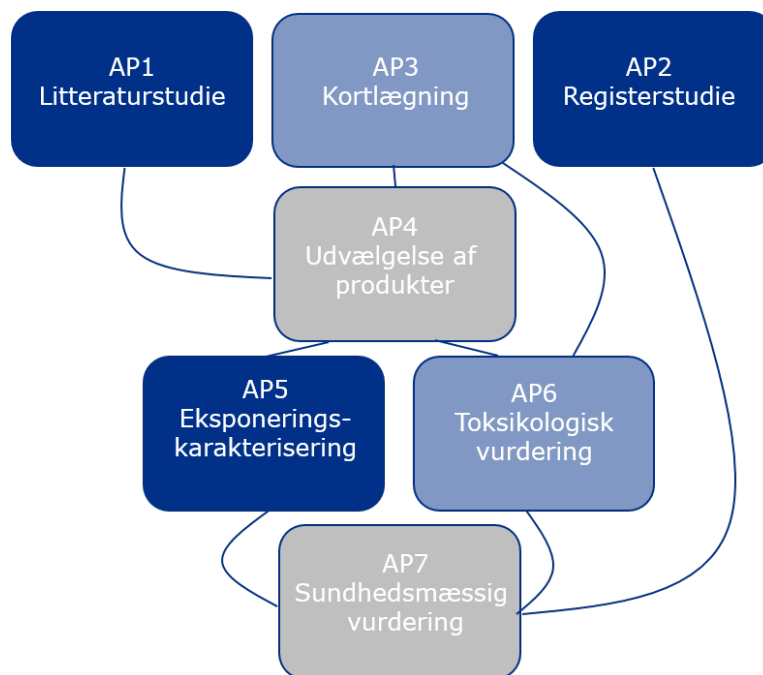
Hovedformålet med projektet er at opbygge viden, så man kan rydde ud i de mest uhensigtsmæssige kemikalier i rengørings-sprayprodukter, som kan kobles til astma, astmalignende symptomer eller forværring af eksisterende astma hos rengøringspersonale i Danmark. Vi fokuserede på sprayprodukter, da disse indebærer større risiko for indånding af rengøringskemikalier.

Delformål er

- at kortlægge brugen af sprayprodukter til rengøring og desinfektion
- at generere viden om eksponering i rengørings-scenarier
- toksikologisk at vurdere enkelt-kemikalier i sprayprodukter med henblik på en sanering
- at afdække forekomst og opståen af nye tilfælde af astma hos ansatte, der arbejder med rengøring, sammenlignet med ansatte i andre jobfunktioner

3. Fremgangsmåde og resultater

Projektet er bygget op over en række arbejds-pakker, samspillet mellem disse er illustreret i Figur 1. Nummereringen går igen i underafsnittene med beskrivelsen af de enkelte pakker nedenfor.



Figur 1. Oversigt over projektets arbejds-pakker (AP)

3.1. Litteraturstudie

Indledning

Gennem de seneste årtier har studier påpeget sammenhænge mellem brug af rengøringskemikalier både i professionelle sammenhænge og i forbindelse med privat rengøring i hjem og en øget forekomst af luftvejssygdomme, for eksempel astma, forværring af astma eller nedsat lungefunktion. Sidenhen har en lang række oversigtsartikler bestyrket, at brug af rengøringskemikalier er knyttet til en øget forekomst af luftvejssymptomer. Der foreligger imidlertid ingen kliniske undersøgelser, der entydigt har kunnet vise, hvilke rengøringskemikalier, der kunne være ansvarlige. Det var Nielsen og Bach (1999), der første gang påpegede en specifik sammenhæng mellem brug af sprayprodukter, der indeholdt rengørings- eller desinfektionsmidler, og en øget forekomst af respiratoriske symptomer.

Forskellige typer af rengøringskemikalier har været foreslået som årsagen til luftvejssymptomer i litteraturen, dog uden at de forårsagende kemikalier har kunnet udpeges på entydig vis, hverken klinisk eller toksikologisk. Et af de foreslåede kemikalier er kvaternære ammoniumforbindelser, men rengørings- og desinfektionsmidler indeholder generelt en kompleks blanding af organiske opløsningsmidler, duftstoffer, tensider og diverse mug/svampemidler. Eksponeringen under rengøringsprocessen for disse kan ske ved inhalation af organiske dampe og aerosoler, der både kan indeholde flygtige, tungtflygtige og ikke-fordampelige organiske stoffer, samt uorganiske salte. Det er derfor stadigvæk en "black box", hvad angår de specifikke kemikaliers mulige påvirkning af luftvejene. Formålet med litteraturstudiet var at forsøge at indkredse potentielle rengøringskemikalier eller kombinationer deraf, der kan tilskrives effekter på luftvejene. Baggrunden, metode og resultater af litteraturstudiet er beskrevet i yderligere detaljer i Clausen et al. (2020).

Metode

Litteraturgennemgangen blev foretaget ved søgning i PubMed og Google Scholar med en række kombinationer af søgetermerne: "cleaning" AND "airway effects" OR "asthma" OR "health" OR "lung effects" OR "respiratory effects" samt "spray products" AND "cleaning" OR "asthma" OR "lung effects" OR "lung injury" OR "inflammation" OR "dyspnea" OR "pulmonary effects" de seneste 10 år frem til december 2019. Litteratur om imprægneringsprodukter samt store molekyler som proteiner og enzymer blev ekskluderet.

Ud fra litteraturgennemgangen af den epidemiologiske litteratur, humane inhalationsundersøgelser, dyreforsøg, feltundersøgelser og en toksikologisk vurdering blev det vurderet hvilke stofgrupper, der kræver særlig opmærksomhed, såsom mulige kemikalier der kan knyttes til luftvejseffekter.

Resultater

Identifikation af de udslagsgivende rengøringskemikalier er vanskelig pga. den manglende om deres virkningsmekanisme(r) og under hvilke rengøringsprocesser og scenarier, de påvirker luftvejene. Det kan dreje sig om nyopstået astma, forværring af eksisterende astma eller irritation af luftvejene. Mulige mekanismer kan være astma udløst af allergen eksponering (IgE- og non-IgE-medieret) samt irritationsinduceret astma, men skelnen mellem mekanismerne er vanskelig.

Bortset fra overfladebehandling med silikonebaserede sprayprodukter til imprægnering af fx møbler, hvor mekanismen for påvirkningen af luftvejene er velundersøgt, er viden om hvordan hvilke rengøringskemikalier og under hvilke arbejdsprocesser, de påvirker luftvejene næsten ikke-eksisterende.

Fortolkning af den epidemiologiske litteratur er vanskelig pga. selvrapportering og upræcis beskrivelse af eksponering og symptomer. Ganske få studier peger på, at de kvaternære ammoniumforbindelser har en skadelig effekt, men ekstrapolation til reelle arbejdsscenerier er vanskelig. Eksperimentelle studier har påpeget lungeinflammation ved inhalation af en række rengøringskemikalier i aerosolform, men tolkning vanskeliggøres af forskelle i forsøgspersoners sundhedsstatus og individuelle sårbarhed, samtidig med at astmatikere er mere robuste over for visse vandopløselige kemikalier, idet de lettere deponeres i de øvre luftveje end hos raske personer.

Information fra den epidemiologiske litteratur, humane inhalations- og dyreforsøg, feltundersøgelser, og toksikologiske vurderinger blev sammenstillet i litteraturstudiet. På basis heraf blev det vurderet, at følgende stofgrupper kræver særlig opmærksomhed, som mulige kemikalier, der kan knyttes til luftvejseffekter, og derfor er behandlet yderligere i litteraturgennemgangen: 1) Syrer og baser (herunder ammoniak og hypoklorit) og 2) kvaternære ammoniumforbindelser, selvom sidstnævntes toksikologi er uklar. Derimod betragtes organiske opløsningsmidler, herunder de mest almindelige duftstoffer/blandinger, til at være uden nævneværdig betydning. Glykoler og glykolætre og drivmidler betragtes kun som meget svage irritanter, der ligeledes vurderes til at være uden nævneværdig betydning for luftvejene; samtidig vurderes de ikke at kunne initiere en sensibilisering af luftvejene. Uhensigtsmæssig blanding af visse rengøringskemikalier kan dog producere stærke irritanter.

En europæisk kortlægningsundersøgelse om privat brug af forbrugerprodukter viste, at omfanget af spraybaserede rengøringsprodukter er betragtelig (Dimitroulopoulou et al., 2015). Det manglende kendskab til eksponeringsfrekvens og varighed per rengøringsproces samt detaljeret kendskab til den fysisk-kemiske fordeling af problematiske kemikalier i de organiske dampe og i de spraygenererede aerosoler, herunder partikelstørrelsesfordelingen, vanskeliggør kvantitative anbefalinger. Dette besværliggøres ydermere ved upræcist kendskab til den eller de (komplekse) mekanismer, som fremprovokerer de luftvejseffekter ved eksponering, der som regel er i lavdosisregi. Flere mekanismer og hypoteser om årsagen til effekt er blevet foreslået:

- Gentagen udsættelse for aggressive kemikalier ved inhalation.
- Nogle rengøringskemikalier har en allergiforstærkende (adjuvant) effekt.
- Personer med sårbare luftveje er mere udsatte og påvirkelige af aggressive rengøringskemikalier og/eller støv fra selve rengøringsprocessen. Luftveje kunne fx være sårbare pga. pre-eksponering for kemikalier, der har en udtørrende effekt på slimhinderne.
- Sensibilisering af huden ved gentagen udsættelse af ubeskyttet hud for hudallergen kan initiere sensibilisering af luftvejene.

Delkonklusion

Vores oversigtsartikel (Clausen et al., 2020) peger i den grad på nødvendigheden af at integrere ikke kun eksponeringen for problematiske kemikalier, men i høj grad også inkorporere den personlige sårbarhed både på gruppe- og individniveau, samt de (inde)klimatiske forhold under arbejdsprocessen.

Enkelte undersøgelser har peget på fordelene ved erstatning af spraybrug med "våd" rengøring med henblik på reducere den mulige eksponering, hvilket også kan anbefales som et vigtigt middel. Derimod er kemikaliesubstitution på nuværende tidspunkt langt fra et klart og entydigt tiltag; dertil mangler der bedre viden om samspillet mellem arbejdsprocesser, eksponering og toksikologisk viden om betænkelige kemikalier som påpeget i Hadrup et al. (2021).

3.2. Registerstudie

Indledning

For mere end 20 år siden blev det første gang beskrevet, at rengøringsarbejde udgør en risikofaktor for udvikling af astma (Kogevinas et al., 1999; Kogevinas et al., 2007). Mange af de tidlige resultater stammer fra tværsnitstudier blandt professionelle rengøringsfolk eller blandt personer der gør rent i hjemmet (Folletti et al., 2014).

Formålet med nærværende studie var at undersøge den aktuelle risiko for at udvikle astma blandt professionelle rengøringsfolk i Danmark. Vi undersøgte både risiko for akutte og kroniske effekter af rengøringsarbejde. Baggrunden, metode og resultater af registerstudiet er beskrevet i detaljer i (Sejbæk et al., *accepted*).

Metode

Vi benyttede den danske landsdækkende, register-baserede arbejdsmiljøkohorte DOC*X (Flachs et al., 2019), hvorfra vi hentede information om rengøringsarbejde mellem 1. januar 1998 og 31. december 2015). Vi undersøgte risikoen for at udvikle astma, 1) hvis man havde arbejdet i rengøring i det forudgående år (akut eksponering og effekt); arbejde i rengøring blev her sammenlignet med arbejde i andre udvalgte jobs, og 2) ved at undersøge risikoen efter det samlede antal år i rengøring i de seneste 10 år (kumuleret eksponering og kronisk effekt).

Informationer om astma blev indhentet fra landsdækkende registre i perioden 1995 – 2016, mere præcist Landspatientregistret (indlæggelser, skadestue- og ambulante kontakter for astma) og Lægemiddelstatistikregistreret (indløsning af recepter for astmamedicin). Personer blev ekskluderet fra studiet, hvis de havde en diagnose med astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom inden for to år forud for arbejde i rengøring.

Den dynamiske studiepopulation bestod af personer i aldersgruppen 16 – 50 år i perioden 1998 – 2015. For at undersøge de to forskellige problemstillinger indgik fire delpopulationer. I alt inkluderede vi 360.479 rengøringsarbejdere og 1.218.692 kontrolpersoner.

1. Hele studiepopulationen: forudgående årligt rengøringsarbejde sammenlignet med primært andet manuelt arbejde (fx butiksassistenter, håndværkere).
2. Hele studiepopulationen: samlet antal forudgående år med rengøringsarbejde i de seneste 10 år.

For at undersøge nyopstået astma undersøgte vi to delpopulationer, som bestod af 16 – 20-årige, der helt overvejende er nye på arbejdsmarkedet, og dermed har begrænset forudgående udsættelser for et potentielt astmafremmende arbejdsmiljø, såkaldte inceptionpopulationer:

3. Inceptionpopulation (16 – 20 år): forudgående årligt rengøringsarbejde sammenlignet med andet primært manuelt arbejde.
4. Inceptionpopulation (16 – 20 år ved start): samlet antal forudgående år i rengøring over de seneste seks år, i det tidsrum disse kan følges i er kortere på grund af den kortere arbejdshistorik.

Resultater

I inceptionpopulationen så vi en dosis-afhængig effekt af antal år med rengøringsarbejde og udvikling af astma; jo flere års arbejde med rengøring, des højere risiko for at få astma. I gruppen med flest år med rengøringsarbejde (seks år) så vi en relativ risiko på 2,53 [95% CI: 1,38-4,64]. Denne sammenhæng så vi ikke i den fulde studiepopulation.

I studiet blev der ikke fundet nogen klar sammenhæng mellem rengøringsarbejde det forudgående år og risiko for astma året efter, hverken i inceptionpopulationen eller i den fulde studiepopulation.

Den primære forklaring på uoverensstemmelsen mellem de to dele af studiet er formentlig, at de, som har mange års rengøringsarbejde, er en selekteret gruppe, der bliver i rengøringsarbejdet, fordi de generelt er mere robuste end dem som forlader rengøringsbranchen, også kaldet *healthy worker effect*.

Delkonklusion

I inceptionpopulationen fandt vi en klar dosis-effekt sammenhæng mellem år med rengøringsarbejde og risiko for astma med en mere end fordoblet risiko for personer med flest rengøringsår. Dette resultat sås ikke i den fulde studiepopulation. Resultatet tyder på en forøget risiko for astma ved længerevarende rengøringsarbejde, og samtidigt på en *healthy worker effect*, hvor de som fortsætter i rengøringsarbejde, også er de personer, der har mindre risiko for at udvikle astma. I denne undersøgelse så vi ingen øget astma risiko ved kortvarigt rengøringsarbejde.

3.3. Kortlægning af forbrug

Indledning

Produktregistret (PR) blev brugt til at identificere spray rengørings- og desinfektionsprodukter anvendt i Danmark. PR modtager anmeldelser af farlige stoffer og materialer, der bruges erhvervs-mæssigt i Danmark i mængder over 100 kg pr. år. PR har bl.a. oplysninger om stoffernes og materialernes handelsnavne, sammensætning, faremærkning og produceret/importeret mængde. Søgningen i PR blev suppleret med oplysninger fra internettet. Formålet med kortlægningen var at

få et overblik over forbruget på det danske marked samt danne basis for udvælgelse af produkter til kemisk analyse, eksponeringsscenarier og toksikologisk vurdering. Kortlægningen havde primært fokus på produkter til almindelig rengøring og er yderligere beskrevet i Clausen et al. (2020).

Metode

Der blev indhentet oplysninger fra PR, hvor der blev foretaget udtræk på baggrund af på forhånd definerede kriterier, herunder produkternes funktion, branche og tilstandsform. Resultaterne indsnævredes yderligere på baggrund af indholdsstoffer, bl.a. som identificeret i AP 1. Udtrækket blev suppleret med oplysninger, der kunne indhentes fra internettet med søgeordene: "sprayprodukter til rengøring/desinfektion".

Afgrænsning: Kortlægningen omfattede sprayprodukter til almindelig rengøring og desinfektion. Dvs. midler til industrielle rengøringsprocesser som fx højtryksrengøring eller sprayprodukter der bruges i autobranschen til fx rens af motorer, blev ikke medtaget.

Det viste sig ydermere vanskeligt at finde sprayprodukter i PR, da der ikke kan søges på tilstandsformen "Aerosol" og at spray sjældent indgår i produktnavnet, som der kan fritekstsøges på. Det blev derfor nødvendigt at supplere udtrækkene fra PR med søgning på nettet.

Udvælgelseskriterier for bruttoliste over sprayprodukter til rengøring:

- Sprayprodukt fundet på nettet skal findes i PR
- Produkt fundet i PR skal kunne identificeres som sprayprodukt
- I PR skal der være mængdeangivelse for 2016 og oplysninger om sammensætning
- Ikke-industrielle sprayprodukter

Hvis et sprayprodukt ikke havde mængdeangivelse for 2016, men havde en meget stor mængdeangivelse for 2018, blev det alligevel medtaget.

De af PR's funktionskoder, der gav de bedste resultater, og som blev brugt i søgningerne var:

- Almene rengøringsmidler
- Glas- og vinduesrens
- Saneringsmidler til toiletter
- Ovn- og grillrensemidler

Disse funktionskoder blev anvendt alene eller i kombination med "spray" i handelsnavnet eller i kombination med indholdsstoffer som propan, butan eller kuldioxid, der typisk bruges som drivmidler i trykdåsesprays. De fundne produkter blev søgt på nettet for at verificere, at der var tale om sprayprodukter eller om de blev solgt i større dunke og også anvendt på sprayform. Sprayprodukter fundet på nettet blev søgt i PR, men det var ofte svært at finde disse produkter i PR. Det kan skyldes, at produkterne kun bruges privat eller har skiftet navn.

Resultater

101 sprayprodukter til rengøring og desinfektion blev identificeret i PR. De bestod af 72 triggersprays, 24 trykdåsesprays og 5 ikke-aerosoldannende sprays (skumsprays). Fordelingen mellem anvendelseskategorier fremgår af Tabel 1. Yderligere information om indholdsstoffer kan findes i Clausen et al. (2020), dog er det måske værd at bemærke, at mere end 1/3 af produkterne i kortlægningen indeholdt en eller anden form for parfume.

Tabel 1. Forekomst af sprayprodukttyper i kortlægning af i alt 101 produkter

Anvendelseskategori	Antal produkter	Kommentarer
Glas	37	
Desinfektionsmidler	15	
Toilet + badeværelse	13	
Ovn + grill	9	
Universal rengøring	7	
Graffiti	4	
Afkalkningsmidler	3	
Pletfjerner	3	
Grundrengøring	2	Til grundrengøring fx før maling
Andre	4	Køkken, tekstil, stål, lugtfjerner
Andre multifunktionsmidler	4	Desinfektion & universal, Glas & universal, Badeværelse & køkken

De rengøringsmidler, der anvendes til almindelig, ikke-industriell rengøring og er leveret i størst mængde til det danske marked i 2016, er brun sæbe i fast og flydende form, med omkring 130.000 kg. Det mest almindelige rengøringsmiddel, der anvendes i størst mængde, er et universalrengøringsmiddel med ca. 80.000 kg i 2016, mens sprayprodukter til universalrengøring kan være leveret i mængder op til 16.000 kg i 2016.

Et sprayprodukt til glas og vinduer er i 2016 blevet leveret med 50.000 kg, hvad der er den største mængde leveret af et enkelt sprayprodukt. Et sprayovn- og grillrensemiddel blev i 2016 leveret med 34.600 kg til det danske marked. Det spraydesinfektionsmiddel, der i 2016 blev leveret i størst mængde, blev leveret i en mængde på 100.000 kg.

Delkonklusion

De hyppigst forekommende produkttyper blandt de 101 identificerede sprayprodukter er glasrens, desinfektionsmidler, toilet og bad rengøringsmidler og ovn og grillrens. Resultaterne antyder, at en stor mængde af et sprayprodukt til rengøring og desinfektion leveret til det danske marked i 2016 er 15-100 tons.

3.4. Udvalgelse af produkter til test

På baggrund af kortlægningen blev der udvalgt 19 spray rengørings- og desinfektions-produkter, der skulle måles på i projektet. Ved udvælgelsen blev der taget hensyn til følgende forhold:

- Spraytype (trykdåse, triggerspray, ikke-aerosoldannende spray)
- Mængde "leveret til det danske marked"
- Indhold af kemikalier mistænkt for at kunne være involveret i udvikling af astma (se AP 1)

I de 19 udvalgte sprayprodukter, der bestod af 6 trykdåse sprays og 13 trigger sprays, var der 6 glasrens, 5 desinfektionsmidler, 1 toiletrengøringsmiddel/badeværelse, 3 ovn og grillrens og 4 universalrengøringsmidler. De 19 produkter blev screenet for deres aerosoldannende potentiale. Resultaterne herfra blev brugt til yderligere at indsnævre feltet af produkter, der skulle bruges i forskellige eksperimenter, se Tabel 2.

Tabel 2. Udvalgte sprayprodukter til videre test. [§]Referenceprodukt brugt i alle forsøg

Produkt #	Anvendelseskategori	Spraytype	Aerosoldannende potentiale	Valgt til videre forsøg
1	Universal	Trykdåse	++	*
2	Ovn + grill	Trykdåse	+++++	*
3	Glas rengøring	Trykdåse	+++	*
4	Desinfektion	Trykdåse	+	
5	Desinfektion	Trykdåse	+++	*
6	Universal	Trykdåse	++	
7	Desinfektion	Trigger	+	
8	Glas rengøring	Trigger	++	
9	Universal + desinfektion	Trigger	+++++	
10	Glas rengøring	Trigger	++	
12	Glas rengøring	Trigger	+++	
14 [§]	Desinfektion	Trigger	++	*
15	Toilet/badeværelse	Trigger	+	
16	Desinfektion	Trigger	+	
17	Glas rengøring	Trigger	+	*
18	Ovn + grill	Trigger	++	
19	Ovn + grill	Trigger	+++++	*
21	Universal	Trigger	+	
22	Glas rengøring	Trigger	++	*

3.5. Eksponeringskarakterisering

Indledning

Alle resultater, der præsenteres i Afsnit 3.5, skal betragtes som foreløbige, da de endnu ikke er fagfællebedømt.

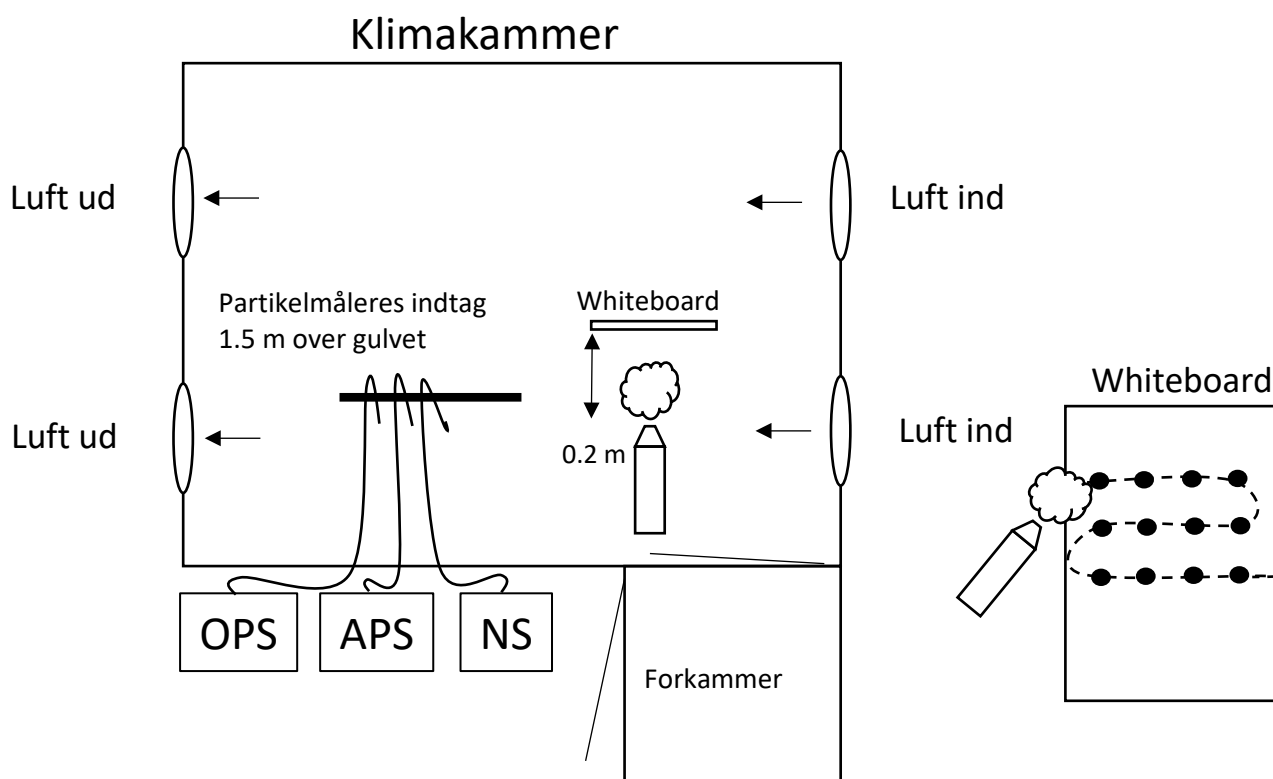
Der blev udført en række forsøg for at belyse de forskellige produkters eksponeringspotentiale. Alle forsøg blev udført i et klimakammer med standardiseret luftskifte, temperatur og

luftfugtighed, og der blev sprayet med produkterne på en standardiseret måde. Det blev undersøgt, hvor stor en del af det udsprayed produkt, der rent faktisk bliver luftbærent, om det har betydning, om der sprayeres på en lodret eller vandret flade, eller om der sprayeres i en klud, og om forskellige dyser giver forskellig aerosoldannelse.

Metode

Klimakammer

Produkterne blev testet i et fuldskala klimakammer, hvor operatøren kan gå ind i kammeret og udføre sprayscenariet vist i Figur 2. Kammeret har et volumen på 20,3 m³. I kammeret var der et luftskifte på 0,5 gange i timen samt en gennemsnitstemperatur på 26 °C og en relativ luftfugtighed på 42 %. Inden hver sprayscenarietest blev kammerets vægge, gulv og loft vasket med ethanol og vand.



Figur 2. Klimakammer og sprayscenarie-opsætning. Forklaring til figuren findes i den efterfølgende tekst.

Sprayscenarier

En whiteboard tavle blev brugt til at simulere en hård overflade, som der bliver sprayet på. Tavlen blev placeret, som det fremgår af Figur 2. Den er placeret således, at luftstrømmen i kammeret går parallelt med overfladen af tavlen. Tolv punkter med 17 cm mellemrum er markeret på overfladen af tavlen. Sprayprodukter i triggerspray flasker blev påført tavlen ved aktivering af triggeren ved hvert punkt startende fra øverste venstre punkt. Sprayprodukter i trykdåse blev påført ved en kontinuerlig aktivering hen over de 12 punkter i en slangeligende bevægelse også startende fra

øverste venstre punkt. Inden hvert forsøg blev tavlen vasket med ethanol og vand og baggrundskoncentrationen af partikler målt.

Aerosolmålinger

Tre forskellige aerosolmåleinstrumenter blev brugt for at kunne dække et bredt område af partikelstørrelser: Optical Partikel Sizer (OPS) til partikler med diametre fra 0,3 μm til 10 μm , Aerodynamic Particle Sizer (APS) til partikler med diametre fra 0,5 μm til 20 μm , og NanoScan (NS) til partikler med diametre fra 0,01 μm til 0,42 μm . Partikelmålerens indtag var placeret samme sted som vist i Figur 2.

Massegenereringshastighed

Massegenereringshastigheden er den mængde produkt, der sprayes ud per tidsenhed og angives med enheden gram/sekund (g/s). Ved hvert eneste forsøg blev den udsprayedede mængde målt ved vejning og spraytiden målt med stopur. For trykdåsesprays var spraytiden fra aktivering af sprayeren til stop af aktiveringen. For triggersprays var det den samlede tid, der blev brugt til at spraye de 12 punkter, og tiden mellem hver af de 12 aktiveringer af triggersprayeren blev herved betragtet som ubetydelig. Massegenereringshastigheden blev så beregnet ved at dividere den udsprayedede masse med spraytiden.

Luftbåren fraktion

Den luftbårne fraktion er den procentdel af det udsprayedede produkt, der rent faktisk bliver luftbårent. Det, der ikke bliver luftbårent, er den mængde produkt, der sidder på den sprayede overflade, men det kan også være meget store dråber, som straks falder til gulvet. Den luftbårne fraktion blev målt ved at spraye på et stykke aluminiumsfolie, der var hængt op på tavlen. Aluminiumsfoliet blev vejnet før og efter der blev sprayet, således at den mængde produkt, der sad på foliet, kunne bestemmes. Den mængde produkt, der ikke sad på aluminiumsfoliet, blev så antaget at være luftbårent. Den gravimetrisk bestemte luftbårne fraktion blev så beregnet som en procentdel af den totalt udsprayedede mængde.

Spray med forskellige dyser

Produkt #14 blev påfyldt flasker med fem forskellige dyser og der blev anvendt som beskrevet i "Sprayscenarier". Der er således seks forskellige dyser med i forsøget.

Spray på en vertikal og horisontal flade samt i en klud

Produkt #14 med triggerspray blev brugt til disse forsøg, som skulle klarlægge, om der er forskel på aerosoldannelsen, når der sprayes på samme måde på en vertikal og en horisontal flade, og om spray i en klud kan mindske aerosoldannelsen. Forsøget blev foretaget som beskrevet i "Sprayscenarier" og gentaget 3-6 gange. Til test af en horisontal overflade blev tavlen placeret på et bord i 90 cm højde samme sted i kammeret, som når der blev sprayet på den vertikale overflade (tavlen). Aerosoldannelsen ved at spraye i en klud blev målt ved at spraye 12 gange i et klud og derefter bruge kluden til aftørring af tavlen. Aerosoldannelsen blev så sammenlignet med den vertikale overflade. Der blev udført nogle supplerende forsøg med at spraye i en klud, hvor aerosoldannelsen ved to forskellige afstande til kluden blev undersøgt, 1 cm og 10 cm. Dyse #5 fra dyseforsøgene blev anvendt her, da den havde særlig kraftig aerosolgenerering. Som reference

blev dyse #5 brugt til at spraye som i standardscenariet ved en afstand på 20 cm til tavlen. Forsøget blev udført med tre gentagelser.

ConsExpo Web modellering

Der blevet fortaget modelleringer af koncentrations/tids-kurver for 19 sprayprodukter ved hjælp af ConsExpo Web, som er tilgængeligt på internettet.

Resultater

Massegenereringshastighed

Massegenereringshastighed for de 19 udvalgte produkter lå i intervallet fra 0,5 til 3,1 g/s. Middelværdien for alle 19 produkter var 1,7 g/s. Det ses typisk, at massegenereringshastigheden for det enkelte produkt falder med antallet af gange, der sprayes. Vi tror, det kan hænge sammen med en delvis blokering af dysen med rester af produktet. Hvor hårdt, der trykkes på triggeren, kan sandsynligvis også have en effekt. Der var ikke forskel i den gennemsnitlige massegenereringshastighed fra 6 forskellige trykdåsesprays og 13 triggersprays.

Halveringstiden for koncentrationerne af de genererede aerosoler

Ved screeningen af de 19 produkter blev aerosolkoncentrationen målt over tid i kammeret. En faldende eksponentialfunktion kunne fittes til disse koncentrations-/tidsdata og dermed kunne halveringstiden for koncentrationerne af de genererede aerosoler beregnes. Halveringstiden er den tid, det tager koncentrationen af aerosol at halveres. Den gennemsnitlige halveringstid af den totale massekoncentration af partikler var for de 6 trykdåsesprays det dobbelte af halveringstiden for de 13 triggersprays, nemlig hhv. ca. ½ time og ca. ¼ time. Den længere halveringstid for aerosoler genereret med trykdåsesprays skyldes sandsynligvis, at de indeholder en større fraktion af små partikler end aerosoler fra triggersprays.

Luftbåren fraktion

De gennemsnitlige gravimetrisk bestemte luftbårne fraktioner målt som beskrevet viste en tendens til større luftbåren fraktion for fire trykdåsesprays (16 %) sammenlignet med fire triggersprays (7 %), men forskellen er ikke statistisk signifikant. Bruger man derimod den højest målte koncentration af partikler, koncentrationen lige efter der blev sprayet, til at beregne den luftbårne fraktion, så er den kun 0,01 % for trykdåsesprays og kun 0,005 % for triggersprays (gennemsnit af 4 trykdåsesprays og 4 triggersprays). Det betyder, at partikelmålerne kun "ser" en meget lille brøkdel af de luftbårne partikler. Den nok mest sandsynlige forklaring på de manglende partikler er meget store dråber, som hurtigt falder til gulvet, og som ikke kan "ses" af partikelmålerne.

Forskellige dyser

Der var signifikant forskel på de genererede massekoncentrationer af de seks forskellige dyser. Den originale dyse på Produkt #14 genererede den laveste massekoncentration som var 0,1-0,4 gange gennemsnittet af de resterende dyser. Forskellen skyldes formodentlig forskellige lysninger (åbninger) i dyserne og muligvis forskelle i triggerpumperne.

Spray på en vertikal og horisontal flade samt i en klud

Der var ikke forskel på, om Produkt #14 blev sprayet på en lodret eller vandret flade, eller om der blev sprayet i en klud. Derfor blev der udført det supplerende forsøg med forskellige afstande til

kluden. Forsøget viste, at man skal helt ned på en afstand på 1 cm fra kluden for at for at en signifikant reduktion i massekoncentrationen af partikler i forhold til at spraye på en lodret flade i en afstand af 20 cm. Ved at spraye 1 cm fra kluden blev massekoncentration reduceret med ca. 90 % i forhold til den højeste koncentration målt ved den lodrette tavle.

ConsExpo Web modellering

Modelleringerne viste, at den højest målte koncentration prædikeres godt, hvis man har nogle nøjagtige inputparametre. Disse parametre er bl.a. spraytiden, massegenereringshastigheden, den luftbårne fraktion og størrelsesfordelingen af partiklerne. Mindre godt prædikeres det hvor hurtigt koncentrationen falder, og det hænger sammen med hvor godt eller dårligt, man har kunnet bestemme partikelstørrelsesfordelingen.

Delkonklusion

Alle delkonklusioner, der præsenteres her, skal betragtes som foreløbige, da de endnu ikke er fagfællebedømt.

Massegenereringshastigheden af 6 trykdåsesprays og 13 triggersprays var ikke signifikant forskellige og var i gennemsnit omkring 1,7 g/s. Halveringstiden for den totale massekoncentration af partikler var for de 6 trykdåsesprays det dobbelte af de 13 triggersprays, ca. ½ time mod ¼ time.

De gravimetrisk bestemte luftbårne fraktioner for 4 trykdåsesprays viste en tendens til at være højere end fra 4 triggersprays, i gennemsnit 16 % mod 7 %, men forskellen er ikke statistisk signifikant. Hvis de luftbårne fraktioner derimod baseres på de højest målte koncentrationer af partikler, er de i gennemsnit for trykdåsesprays kun 0,01 % og for triggersprays kun 0,005 %. Det er altså kun en brøkdel af den luftbårne fraktion, der kan "ses" af partikelmålerne. En af de væsentligste grunde til det, er sandsynligvis meget store partikler, der hurtigt falder gulvet.

Forskellige dyser gav forskellige massekoncentrationer af partikler. Massekoncentrationen generet af dysen, som afgav den laveste koncentration, var 0,1-0,4 gange gennemsnittet af de resterende dyser.

Ved at spraye 1 cm fra en klud blev massekoncentration reduceret med ca. 90 % i forhold til den højeste koncentration målt ved at spraye på en hård, lodret overflade på 20 cm afstand.

Modelleringer ved hjælp af ConsExpo Web viste, at den højest målte koncentration prædikeres godt, hvis man har nogle nøjagtige inputparametre.

3.6. Toksikologisk vurdering

3.6.1. Litteraturgennemgang

Indledning

Rengøringsmidler kan indeholde stoffer, som har et astmainducerende potentiale. Når midlerne så samtidigt sprayes, kombinerer man stoffer med et potentiale med en eksponeringsvej, som involverer det respiratoriske system. Herved får man risiko for astmainduktion.

Formålet med gennemgangen af den toksikologiske litteratur var, at undersøge om udvalgte indholdsstoffer i de 101 rengøringsprodukter identificeret i AP3, var astmainducerende ved indånding. Samtidig ville vi undersøge, om vi kunne bruge en computerbaseret tilgang til at identificere astmainducerende stoffer, nemlig Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR). Herudover lavede vi en vurdering af specifikke produkter, som enten var testet i klimakammeret eller var designede til at repræsentere typiske rengøringsprodukter. Den toksikologiske screening er beskrevet yderligere i Hadrup et al. (2021).

Metode

Screening af alle indholdsstoffer

Vi udvalgte 28 kemikalier blandt indholdsstofferne i de 101 rengøringsprodukter (fra kortlægningen i AP3), hvor der var listet mere end 200 forskellige kemikalier eller blandinger. Udvælgelsen var baseret på: a) positiv prædiction for respiratorisk sensibilisering i mennesker baseret på QSAR i Danish (Q)SAR Database (2021); b) positiv QSAR prædiction for alvorlig hudirritation i kaniner, ligeledes fra Danish (Q)SAR Database; samt c) forudgående viden om stoffernes fysisk-kemiske egenskaber og toksicitet. I alt 154 indholdsstoffer blev undersøgt i QSAR.

Vi søgte litteratur for de 28 udvalgte stoffer, der kunne hjælpe med at identificere produkternes potentiale for at inducere astma ved inhalation. Vi forventede, at mængden af litteratur ville være relativt begrænset, så vi inkluderede brede termer i vores PubMed-søgning: med engelske betegnelser for astma, allergi/immunologi, skadelige effekter og toksicitet, kombineret med inhalation. Vi kombinerede dernæst viden fra forskningsartikler om stofferne med QSAR-prædictionerne og lavede på den baggrund en oversigt over stoffernes potentiale for at inducere astma.

Screening af produkter

Vi har ydermere screenet tre produkter, som også blev testet i klimakammeret (se afsnit 3.5), samt to fiktive produkter, som vi har sammensat til at repræsentere typiske produkter. De tre kommercielt tilgængelige produkter angiver vi ikke sammensætning på her, mens sammensætningerne af de fiktive, typiske produkter er givet i resultatafsnittet. Produktindhold blev sammenholdt med den viden, vi har opnået ved at lave QSAR på alle indholdsstoffer på over 100 produkter i dette projekt, samt de indholdsstoffer vi har udvalgt ved toksikologisk erfaring og har publiceret i reviewartiklen (Hadrup et al., 2021).

Resultater

Screening af indholdsstoffer i 101 produkter med QSAR

På basis af den kombinerede viden i litteraturen og QSAR prædictionerne kunne vi inddele de udvalgte 28 stoffer i fire grupper med hensyn til potentiale for at inducere astma ved indånding (Tabel 3).

Tabel 3. Inddeling af de 28 stoffer med hensyn til potentiale for at inducere astma ved indånding.

Videnskategori	Kemikalie
<i>Nogen indikation for induktion af astma i mennesker</i>	kloramin, benzalkoniumklorid
<i>Nogen indikation for induktion af astma i dyr</i>	ethylendiamintetraeddikesyre (EDTA), citronsyre
<i>Tvetydige data</i>	hypoklorit
<i>Få eller manglende data</i>	nitrilotrieddikesyre, monoethanolamin; 2-(2-aminoethoxy)ethanol, 2-diethylaminoethanol, alkyldimethylaminoxid, 1-aminopropan-2-ol, methylisothiazolinon, benzisothiazolinon, og klormethylisothiazolinon; tre specifikke sulfonater og sulfaminsyre, salicylsyre og dets analoge salt natriumbenzoat, propan-1,2-diol, glycerol, propylidyntrimethanol, mælkesyre, dinatriummalat, morfolin, bronopol, og benzylalkohol

Astmainducerende potentiale i Case #1

Det første produkt var et universalrengøringsmiddel. En stor del af produktet er vand, mens drivgasser og 2-propanol udgør en betydelig del af det resterende indhold. Disse stoffer samt de resterende stoffer blev ikke identificeret som respiratorisk sensibiliserende ved QSAR prædiktionerne, som er beskrevet ovenfor og publiceret i Hadrup et al. (2021). Ej heller var der nogen stoffer, som blev udvalgt på grundlag af erfaring og reviewet i denne artikel. Der var heller ikke nogen af stofferne, som var markeret som respiratorisk sensibiliserende i EU's CLP database, som indeholder EU-harmoniseret mærkning og klassificering.

Astmainducerende potentiale i Case #2

Det andet produkt var til glasrengøring. Igen er en meget stor del af produktet vand, mens drivgasser udgør en betydelig del af det resterende indhold, ligesom 2-propanol udgør også en betydelig andel. Disse samt de resterende indholdsstoffer blev ikke identificeret som respiratorisk sensibiliserende ved QSAR prædiktionen. Ingen af indholdsstofferne var markeret som respiratorisk sensibiliserende i EU's CLP database.

Astmainducerende potentiale i Case #3

Det tredje produkt var et desinfektionsmiddel. Den overvejende del af produktet er vand, mens en række stoffer forekommer i relativ lav mængde (mellem 0.4 og 1 %), heriblandt natrium hypoklorit som vi vurderede i reviewartiklen som værende 'tvetydige data for en astmainducerende effekt'. Af de resterende stoffer var der ingen, som blev identificeret som respiratorisk sensibiliserende ved QSAR prædiktionen eller var udvalgt på baggrund af erfaring. Der var heller ingen af stofferne, som var markeret som respiratorisk sensibiliserende i EU's CLP database.

Astmainducerende potentiale i Case #4

Case #4 er et fiktivt produkt, som vi har designet til at repræsentere en typisk kalkfjerner (se Tabel 4). Som for de andre produkter udgør vand en stor andel, og derudover var der sulfaminsyre i produktet. Dette stof identificerede vi via QSAR som muligt respiratorisk sensibiliserende, men samtidigt mangler der tilstrækkelig toksikologisk viden om stoffet (data fra mennesker eller fra dyreforsøg) til at kunne lave en konklusion på det. Af de resterende stoffer var der ingen, som blev identificeret som respiratorisk sensibiliserende ved QSAR prædiktionen, som er beskrevet ovenfor. Der var heller ingen stoffer, som blev udvalgt på grundlag af erfaring. Ingen af indholdsstofferne var markeret som respiratorisk sensibiliserende i EU's CLP database. Der er på dette grundlag ikke stærk evidens for, at denne kalkfjerner på sprayform er astmainducerende. Omvendt kan det heller ikke afvises, at den kan have denne effekt.

Tabel 4. Sammensætning af det fiktive produkt, Case #4 (Kalkfjerner)

CAS-nummer	Stofnavn	Koncentration
7732-18-5	Vand	92,5 %
5329-14-6	Sulfaminsyre	4,0 %
68439-46-3	Alkoholer, C9-11, ethoxylerede	1,5 %
6153-56-6	Oxalsyre dihydrat	1,2 %
75-75-2	Methansulfonsyre	0,7 %

Astmainducerende potentiale i Case #5

Case #5 er et fiktivt produkt, som vi har designet til at repræsentere et typisk ovnrensprodukt (se Tabel 5). Som for de andre produkter udgøres en stor del af vand, og ingen af de resterende stoffer kunne identificeres som respiratorisk sensibiliserende ved QSAR prædiktionerne. Ligeledes var der heller ingen indholdsstoffer, som blev valgt til yderligere screening på grundlag af erfaring. Ingen af indholdsstofferne var markeret som respiratorisk sensibiliserende i EU's CLP database. Der er på dette grundlag ikke evidens for, at ovnrens på sprayform er astmainducerende. Omvendt kan det heller ikke afvises, at de kan have denne effekt. Det er også vigtigt, at stoffet virker basisk og at det dermed ikke er ønskeligt at få ned i lungerne.

Tabel 5. Sammensætning af det fiktive produkt, Case #5 (Ovnrens)

CAS-nummer	Stofnavn	Koncentration
164462-16-2	N,N-bis(carboxymethyl)alanin, trinitrium salt	0,3 %
111-90-0	2-(2-ethoxyethoxy)ethanol,	4,0 %
1310-73-2	Natriumhydroxid	1,6 %
1310-58-3	Kaliumhydroxid	1,0 %
7732-18-5	Vand	86,1 %
90170-43-7	β -alanine, N-(2-carboxyethyl)-, n-kokos-alkylderivater, dinatrium salt	1,2 %
110615-47-9	Alkylpolyglycosid, C10-16	1,8 %
166736-08-9	Isotridecanoethoxylat	2,0 %
56-81-5	1,2,3-propantriol	1,0 %
11138-66-2	Xantangummi	0,2 %

Delkonklusion

Vi kunne identificere et potentiale for induktion af astma for fire af de 28 stoffer. Mere væsentligt er det måske, at vi identificerede store videnshuller for 23 af de undersøgte stoffer. For disse findes der simpelthen ikke viden om potentialet for at inducere astma. Det gælder også for stoffer, hvor computerbaserede modeller forudsiger, at stofferne kunne have et sådant potentiale.

Vi konkluderer derfor, at flere data er nødvendige for at kunne udføre en safe-by-design strategi, hvor stoffer med et astmainduktionspotentiale kan undgås i fremtidige rengøringsprodukter. Her udgør det et stort problem, at der hverken eksisterer test-modeller i dyr eller reagensglasmetoder til identifikation af potentiale for induktion af astma. Ydermere foreslår vi, at QSAR-prædiktioner kan bruges til at prioritere stoffer, der skal testes for toksicitet.

De videnshuller, vi identificerede i screeningen af indholdsstoffer, reflekteres delvist i de her behandlede cases, idet vi identificerede to af de 28 stoffer, hypoklorit og sulfaminsyre, i hver sit produkt. For begge stoffer gælder det, at vi mangler viden om dem.

Omvendt må vi også sige, at tre af de fem produkter er fri for stoffer, vi identificerede som mulige astmainducerende blandt de 28 prioriterede stoffer i den toksikologiske screening. Her skal siges, at vi ikke specifikt udvalgte produkterne på basis af indhold, idet udvælgelsen af de tre specifikke produkter skete i starten af projektet, mens de to fiktive produkter er designet på basis af typiske produkter (kalkfjerner samt ovnrens).

Set i sammenhæng med et forsigtighedsprincip for den manglende viden om astmapotentiale for hovedparten af de undersøgte stoffer, og set i sammenhæng med at der er andre måder at påføre rengøringsmidlerne end med spray, anbefales det at bruge alternative måder at påføre midlerne.

3.6.2. *In vitro* screening

Indledning

Udveksling af gasser mellem luften og blodet sker i de dybeste dele af lungerne, i alveolerne (lungeblærer). Alveolerne er dækket af et tyndt lag væske, lungesurfaktant, som regulerer overfladespændingen i væske-luft interfacet. Dette er ekstremt vigtigt, da en høj overfladespænding fører til, at de små blærer klapper sammen ved vejrtrækning. Vi har tidligere vist, at en type af sprayprodukter, til imprægnering, giver akutte lungeskader ved at de hæmmer lungesurfaktantens funktion. Når produkter sprayes, kan de små dråber nå dybt ned i lungerne og påvirke lungesurfaktanten. Formålet med denne projektdel var at teste, om rengørings-sprayprodukter kan hæmme lungesurfaktantfunktionen i en *in vitro* metode, Constrained Drop Surfactometer (CDS). Da vi har meget viden om imprægneringsprodukter, blev resultaterne sammenlignet med resultaterne for imprægneringsprodukter testet i et andet projekt.

Metode

Lungesurfaktantfunktionen blev målt i CDS instrumentet. Heri kan en dråbe lungesurfaktanten gøres større og mindre i samme frekvens og udstrækning som i en funktionel lunge. Overfladespændingen måles kontinuerlig, og en velfungerende surfaktant kan sænke overfladespændingen til meget lave værdier, når dråben gøres mindre (som ved enden af en udånding). Efter at have etableret, at lungesurfaktanten fungerer (en baseline periode med lav minimum overfladespænding), bliver surfaktanten eksponeret for en spraytåge af et produkt. I eksponeringskammeret er en meget fintfølede vægt, så den mængde produkt, som dråben udsættes for, kan udregnes. Otte rengøringsprodukter samt 4 almindelige opløsningsmidler blev testet i CDS'en.

Resultater

Rengøringsprodukterne blev testet ved to spraytågekonzentrationer, hver med 5 gentagelser. Ingen produkter hæmmede lungesurfaktantfunktionen ved den laveste testkonzentration. Ved den højeste testkonzentration hæmmede to produkter funktionen. Ingen af de fire opløsningsmidler hæmmede funktionen. Derudover blev 13 imprægneringsprodukter og to opløsningsmidler testet i et parallelt projekt. I modsætning til rengøringsprodukterne hæmmede de fleste imprægneringsprodukter lungesurfaktantfunktionen ved en lav spraytåge koncentration.

Konklusion

Kun 2 af de 8 testede produkter hæmmede lungesurfaktantfunktionen og kun ved en meget høj koncentration af spraytåge. Når disse resultater sammenlignes med resultaterne fra imprægneringsprodukter testet parallelt, peger dette mod, at rengøringsprodukterne sandsynligvis ikke forårsager en hæmning af lungesurfaktantfunktionen. Det er altså usandsynligt, at disse rengøringsprodukter vil hæmme lungesurfaktantfunktionen ved normal brug

3.7. Sundhedsmæssig vurdering

Når vi giver en sundhedsmæssig vurdering for slutbrugeren ser vi på

- 1) om der er astmainducerende stoffer i de sprayformulerede rengøringsmidler på markedet og
- 2) om slutbrugeren eksponeres for indholdsstofferne – dvs. indånder stofferne.

Vi har som ovenfor beskrevet screenet alle indholdsstoffer i de udvalgte produkter via QSAR. Vi har på baggrund heraf gennemgået 28 stoffer for deres astmainducerende potentiale. Vi har ydermere set på *in vitro* screening af produkter, der dog ikke tydede på akutte effekter af produkterne. Endelig viste eksponeringsforsøgene at alle testede sprayprodukter dannede aerosoler omend i meget varierende mængder. Så enhver der bruger et af disse sprayprodukter vil blive eksponeret i større eller mindre grad. Der var op til 80 ganges forskel i de maksimalt målte aerosolkoncentrationer. Den samlede eksponering vil afhænge af, hvordan og hvor mange gange på en dag der bliver sprayet, og hvor lang tid man opholder sig i det rum, hvor der er sprayet.

Der er som ovenfor beskrevet store videnshuller på om de specifikke stoffer har et astmainducerende potentiale eller ikke. Det betyder samtidigt, at der ikke er basis for at sætte NOAEC-værdier (*No Observed Adverse Effect Concentration*) og at der ikke kan udregnes værdier for sikkerhedsmargen (*Margin of Safety*). Det skal i den forbindelse bemærkes, at immunreaktioner (som er en af mekanismerne bag astmainduktion) ikke altid er dosis-afhængige, og at derfor selv lave koncentrationer kan inducere effekt.

Som udgangspunkt vil det være ønskeligt at undgå de kemikalier, for hvilke der er data som peger på, at der er et astmainducerende potentiale med 1) nogen indikation for induktion af astma i mennesker: kloramin, benzalkoniumklorid; 2) nogen indikation for induktion af astma i dyr: ethylendiamintetraeddikesyre (EDTA), citronsyre; og 3) tvetydige data: hypoklorit. Men samtidigt er der en stor gruppe af stoffer, som er indikeret som astmainducerende på basis af QSAR-modeller, men for hvilke der ikke er nogen data (eller hvor data er utilstrækkelige) fra mennesker og dyr. Det vil være ønskeligt, at der kommer mere forskning i de stoffer – hvilket denne rapport og de relaterede videnskabelige artikler kan være med til at rette fokus mod. Da ville man fra et forsigtighedsprincip ved udvikling af nye produkter kunne have fokus på disse stoffer (den såkaldte safe-by-design tilgang).

Udover at undgå stoffer, hvor der er data som peger mod et astmainducerende potentiale, kan man også se på, hvordan man undgår luftbåren eksponering for rengøringsmidler. For når de ikke luftvejene, vil de ikke inducere toksicitet i mennesker. Muligheden her er at undgå at spraye rengøringsmidler på, men i stedet fx smøre dem på eller bruge andre metoder, hvorved produktet ikke bliver luftbåren. En yderligere mulighed er at minimere nødvendigheden af rengøringsmidler – og ikke mindst minimere nødvendigheden af skrappe rengøringsmidler, det kunne fx være ved central fjernelse af kalk i vandet.

4. Konklusion, anbefalinger og perspektivering

Konklusion

I projektet har vi undersøgt mange forskellige aspekter af sprayprodukter, kemikalier og astma i rengøringsbranchen. Baseret på resultaterne af de forskellige arbejds pakker kan vi konkludere følgende:

- De hyppigst forekommende sprayprodukter på det danske marked er glasrens, desinfektionsmidler, toilet- og badrengøring samt ovn- og grillrens.
- Man bør være særligt opmærksom på stærke syrer/baser og kvaternære ammoniumforbindelser i sprayprodukter.
- Der er begrænset toksikologisk viden om astmainducerende potentiale eller effekter ved inhalation for rigtig mange af indholdsstofferne i sprayprodukter til rengøring.
- Der var ikke tydelige akutte lungeeffekter ved *in vitro* tests af de testede rengøringsprodukter svarende til almindelig brug.
- Trigger- og trykdåsesprays leverer produktet med nogenlunde samme hastighed, men en større andel af partiklerne fra trykdåserne hænger i luften og deres levetid er fordoblet.
- At spraye 10 cm fra en klud er ikke væsentlig anderledes end direkte på en hård overflade men partikelkoncentrationen reduceres med 90 % ved 1 cm afstand til kluden
- Der ses en øget risiko for at udvikle astma blandt helt unge arbejdstagere i rengøringsjobs. Denne effekt ses dog ikke generelt blandt rengøringspersonale, hvilket kunne tyde på en vis "healthy worker effect".

Anbefalinger

Baseret på fundene beskrevet ovenfor er der udarbejdet en række anbefalinger til branchen for at undgå unødigt udsættelse. Disse anbefalinger skal betragtes som tillæg til allerede eksisterende principper og indsatser, som f.eks. STOP-princippet, hvor man også ville kunne lave gode tiltag højere i forebyggelseshierarkiet. Anbefalingerne fra projektet er:

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

Perspektivering

Projektet bidrager til øget opmærksomhed på kemisk arbejdsmiljø i branchen blandt andet via samarbejdet med følgegruppen, der omfatter repræsentanter fra producenter, arbejdstagere, branchefællesskabet for arbejdsmiljø og myndigheder. Derudover udfærdiges der i forbindelse med det afsluttende formidlingsmøde også et faktaark, der deles både via NFA's og følgegruppens kanaler. Vi håber, at fundene af øget risiko for at få astma blandt de helt unge rengøringsmedarbejdere kan være med til at drive motivationen for forandring.

Projektet har bidraget med konkret viden og råd i forhold til anvendelse af STOP-princippet i branchen, fx vigtigheden af at have god information om helbredseffekter *inden* nye stoffer

introduceres i produkter samt muligheden for ved tekniske eller organisatoriske tiltag at nedsætte udsættelsen af medarbejdere. Derudover forventes det, at projektets resultater vil skubbe yderligere på processen med at begrænse brugen af sprayprodukter generelt i rengøringsbranchen. Denne proces er allerede i gang hos de store aktører, men den skal gerne nå endnu længere ud, også til de mindre aktører.

5. Publikationer og produkter fra projektet

Peer-reviewed artikler

Per A Clausen, Marie Frederiksen, Camilla S Sejbæk, Jorid B Sørli, Karin S Hougaard, Karen B Frydendall, Tanja K Carøe, Esben M Flachs, Harald W Meyer, Vivi Schlünssen and Peder Wolkoff. Chemicals inhaled from spray cleaning and disinfection products and their respiratory effects. A comprehensive review. *International Journal of Hygiene Environmental Health*, 229, 113592, 2020.

Niels Hadrup, Marie Frederiksen, Eva B. Wedeby, Nikolai G. Nikolov, Tanja K. Carøe, Jorid B. Sørli, Karen B. Frydendall, Biase Liguori, Camilla S. Sajbaek, Peder Wolkoff, Esben M. Flachs, Vivi Schlünssen, Harald W. Meyer, Per A. Clausen and Karin S. Hougaard. Asthma-inducing potentials of 28 ingredients of spray cleaning products – assessed by quantitative structure activity relationship (QSAR) testing and literature review. *Journal of Applied Toxicology*. 2021 Jul 11. doi: 10.1002/jat.4215.

Camilla S Sejbæk, Esben M Flachs, Tanja K Carøe, Harald W Meyer, Marie Frederiksen, Karen B Frydendall, Peder Wolkoff, Per A Clausen, Karin S Hougaard and Vivi Schlünssen. Professional cleaning and risk of asthma – a Danish nationwide register-based study. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. *In press*

Jorid B Sørli, Alexander CØ Jensen, Vladimir Nikiforov, Sreyoshee Sengupta, Per A Clausen, Karin S Hougaard, Marie Frederiksen and Niels Hadrup. Risk assessment of consumer spray products using *in vitro* lung surfactant inhibition, chemical analysis and exposure modelling. *In prep*.

Per A Clausen, Vivi Kofoed-Sørensen, Simon P Jensen, Marie Frederiksen, Alexander C. Ø. Jensen, and Peder Wolkoff. Characterization of the release of aerosols from spray cleaning and disinfection products - Spray scenarios in a climate chamber. *In prep*.

Konferencebidrag

Camilla S Sejbæk, Esben M Flachs, Tanja K Carøe, Harald W Meyer, Marie Frederiksen, Karen B Frydendall, Peder Wolkoff, Per A Clausen, Karin S Hougaard and Vivi Schlünssen. Risk of asthma among professional cleaners in Denmark – results from a matched register-based cohort study. EPICOH 2021, 28th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health. From the Workplace to the Population: Exposure and Prevention. Onlinekonference 25.-28. Oktober 2021. (mundtlig præsentation). Abstract udgivet i: *Occup Environ Med* 2021;78(Suppl 1):A1–A173.

Populærvidenskabelige artikler

Niels Hadrup, Marie Frederiksen, Eva B. Wedebye, Nikolai G. Nikolov, Tanja K. Carøe, Jorid B. Sørli, Karen B. Frydendall, Biase Liguori, Camilla S. Sejbæk, Peder Wolkoff, Esben M. Flachs, Vivi Schlünssen, Harald W. Meyer, Per A. Clausen and Karin S. Hougaard. Potentiale for induktion af astma for 28 stoffer i rengøringsprodukter på sprayform – review og evaluering af quantitative structure activity relationship (QSAR). Indsendt til Miljø og Sundhed, forventet udgivelse dec. 2021.

Marie Frederiksen, Niels Hadrup, Camilla Sandal Sejbæk, Jorid Birkelund Sørli, Vivi Schlünssen, Esben Meulengracht Flachs, Harald Meyer, Karen Bo Frydendall, Karin Sørig Hougaard, Peder Wolkoff og Per Axel Clausen. Sprayprodukter, kemiske stoffer og astma i rengøringsbranchen. Indsendt til Miljø og Sundhed, forventet udgivelse dec. 2021.

Andre produkter

Faktaark: Sprayprodukter, kemiske stoffer og astma i rengøringsbranchen. NFA, nov. 2021

6. Referencer

Arif AA, Delclos GL. Association between cleaning-related chemicals and work-related asthma and asthma symptoms among healthcare professionals. *Occupational and Environmental Medicine* 2012;69(1):35-40. 10.1136/oem.2011.064865

Bello A, Quinn MM, Perry MJ, Milton DK. Characterization of occupational exposures to cleaning products used for common cleaning tasks--a pilot study of hospital cleaners. *Environmental Health* 2009;8:11. 10.1186/1476-069x-8-11

BFA. Branchefællesskab for Arbejdsmiljø | Transport, service, turisme og jord til bord, Arbejdsmiljøhåndbog for Renhold og Service. 2007.

BFA. Branchefællesskab for Arbejdsmiljø | Transport, service, turisme og jord til bord, Branchevejledning: Rengøringsmidler. 2018.

Clausen PA, Frederiksen M, Sejbæk CS, Sørli JB, Hougaard KS, Frydendall KB, Carøe TK, Flachs EM, Meyer HW, Schlünssen V, Wolkoff P. Chemicals inhaled from spray cleaning and disinfection products and their respiratory effects. A comprehensive review. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2020;229:113592. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113592>

Danish Q(S)AR Database. <http://qsar.food.dtu.dk/>

DI. Dansk Industri, Renhold og kombinerede serviceydelser. Årsrapport 2015.

Dimitroulopoulou C, Lucica E, Johnson A, Ashmore MR, Sakellaris I, Stranger M, Goelen E. EPHECT I: European household survey on domestic use of consumer products and development of worst-case scenarios for daily use. *Science of The Total Environment* 2015;536:880-889. 10.1016/j.scitotenv.2015.05.036

Flachs EM, Petersen SEB, Kolstad HA, Schlünssen V, Svendsen SW, Hansen J, Budtz-Jørgensen E, Andersen JH, Madsen IEH, Bonde JPE. Cohort Profile: DOC*X: a nationwide Danish occupational cohort with eXposure data - an open research resource. *International Journal of Epidemiology* 2019;48(5):1413-1413k. 10.1093/ije/dyz110

Folletti I, Zock J-P, Moscato G, Siracusa A. Asthma and rhinitis in cleaning workers: a systematic review of epidemiological studies. *Journal of Asthma* 2014;51(1):18-28. 10.3109/02770903.2013.833217

Gerster FM, Vernez D, Wild PP, Hopf NB. Hazardous substances in frequently used professional cleaning products. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 2014;20(1):46-60. 10.1179/2049396713y.0000000052

Gonzalez M, Jégu J, Kopferschmitt MC, Donnay C, Hedelin G, Matzinger F, Velten M, Guilloux L, Cantineau A, de Blay F. Asthma among workers in healthcare settings: role of disinfection with quaternary ammonium compounds. *Clinical and Experimental Allergy* 2014;44(3):393-406. 10.1111/cea.12215

Hadrup N, Frederiksen M, Wedeby EB, Nikolov NG, Carøe TK, Sørli JB, Frydendall KB, Liguori B, Sejbaek CS, Wolkoff P, Flachs EM, Schlünssen V, Meyer HW, Clausen PA, Hougaard KS. Asthma-inducing potential of 28 substances in spray cleaning products-Assessed by quantitative structure activity relationship (QSAR) testing and literature review. *Journal of Applied Toxicology* 2021. 10.1002/jat.4215

Kogevinas M, Antó JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. *European Community Respiratory Health Survey Study Group. Lancet* 1999;353(9166):1750-1754. 10.1016/s0140-6736(98)07397-8

Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, Radon K, Torén K, Alliksoo A, Benke G, Blanc PD, Dahlman-Hoglund A, D'Errico A, Héry M, Kennedy S, Kunzli N, Leynaert B, Mirabelli MC, Muniozguren N, Norbäck D, Olivieri M, Payo F, Villani S, van Sprundel M, Urrutia I, Wieslander G, Sunyer J, Antó JM. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;370(9584):336-341. 10.1016/s0140-6736(07)61164-7

Melchior Gerster F, Brenna Hopf N, Pierre Wild P, Vernez D. Airborne exposures to monoethanolamine, glycol ethers, and benzyl alcohol during professional cleaning: a pilot study. *Annals of Occupational Hygiene* 2014;58(7):846-859. 10.1093/annhyg/meu028

Nielsen J, Bach E. Work-related eye symptoms and respiratory symptoms in female cleaners. *Occupational Medicine* 1999;49(5):291-297. 10.1093/occmed/49.5.291

Quirce S, Barranco P. Cleaning agents and asthma. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 2010;20(7):542-550; quiz 542p following 550.

Sejbæk CS, Flachs EM, Carøe TK, Meyer HW, Frederiksen M, Frydendall KB, Wolkoff P, Clausen CA, Hougaard KS, Schlünssen V. Professional cleaning and risk of asthma – a Danish nationwide register-based study. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health in press.*

Siracusa A, De Blay F, Folletti I, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Raulf-Heimsoth M, Sastre J, Tarlo SM, Walusiak-Skorupa J, Zock J-P. Asthma and exposure to cleaning products – a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy* 2013;68(12):1532-1545. 10.1111/all.12279

Torén K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulmonary Medicine* 2009;9:7. 10.1186/1471-2466-9-7

Vizcaya D, Mirabelli MC, Antó JM, Orriols R, Burgos F, Arjona L, Zock JP. A workforce-based study of occupational exposures and asthma symptoms in cleaning workers. *Occupational and Environmental Medicine* 2011;68(12):914-919. 10.1136/oem.2010.063271

Vizcaya D, Mirabelli MC, Gimeno D, Antó J-M, Delclos GL, Rivera M, Orriols R, Arjona L, Burgos F, Zock J-P. Cleaning products and short-term respiratory effects among female cleaners with asthma. *Occupational and Environmental Medicine* 2015;72(11):757-763. 10.1136/oemed-2013-102046

Zock JP, Vizcaya D, Le Moual N. Update on asthma and cleaners. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2010;10(2):114-120. 10.1097/ACI.0b013e328337333fe